

Université de Sherbrooke

# Importance relative des facteurs de risque de la diarrhée associée au *Clostridium difficile* nosocomiale

Par Nathanaëlle Thériault

Programme des sciences cliniques  
Département de microbiologie-infectiologie

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine  
En vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
En sciences cliniques

Le 20 juin 2007



Library and  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file    Votre référence*  
*ISBN: 978-0-494-37941-7*  
*Our file    Notre référence*  
*ISBN: 978-0-494-37941-7*

**NOTICE:**

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

**AVIS:**

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**

## Table des matières

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>I</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>VI</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	
<b>CHAPITRE 1</b> .....	<b>1</b>
1. PROBLÉMATIQUE.....	1
<b>CHAPITRE 2</b> .....	<b>3</b>
2. RECENSION DES ÉCRITS.....	3
2.1 <i>Clostridium difficile</i> .....	3
2.2 <i>Diarrhée associée au Clostridium difficile</i> .....	4
2.2.1 Introduction .....	4
2.2.2 Pathogenèse .....	5
2.2.3 Épidémiologie.....	9
2.2.3.1 Colonisation dans la communauté.....	10
2.2.3.2 DACD dans la communauté.....	10
2.2.3.3 Colonisation en milieu hospitalier.....	11
2.2.3.4 DACD en milieu hospitalier .....	12
2.2.3.5 Impact et coûts.....	14
2.2.4 Facteurs de risque .....	15
2.2.4.1 Généralités.....	15
2.2.4.2 Présentation des études.....	16
2.2.4.3 Autres médicaments .....	25
2.2.4.4 Interventions médico-chirurgicales .....	27
2.2.4.5 Âge et comorbidités.....	28
2.2.4.6 Milieu de soins et durée de séjour .....	30
2.2.4.7 Conclusion sur les résultats des études.....	31
2.3 <i>Aspects méthodologiques des études consultées</i> .....	33
2.3.1 Généralités .....	33

2.3.2 Études de cohorte .....	33
2.3.3 Études cas-témoins.....	35
2.3.4 Étude descriptive transversale.....	38
<b>CHAPITRE 3 .....</b>	<b>39</b>
3. CADRE OPÉRATOIRE .....	39
3.1 <i>Question de recherche</i> .....	39
3.2 <i>Objectifs de recherche</i> .....	39
3.2.1 Objectif général.....	39
3.2.2 Objectifs spécifiques .....	39
3.3 <i>Hypothèses de recherche</i> .....	40
<b>CHAPITRE 4 .....</b>	<b>41</b>
4. ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES.....	41
4.1 <i>Population à l'étude et échantillon</i> .....	41
4.2 <i>Dispositif de recherche</i> .....	41
4.3 <i>Définitions des variables</i> .....	44
4.4 <i>Choix des instruments</i> .....	44
4.4.1 Grille de collecte.....	44
4.4.2 Tests de laboratoire et examens diagnostiques .....	45
4.4.3 Index de comorbidité .....	46
4.5 <i>Déroulement de l'étude et collecte des données</i> .....	47
4.6 <i>Analyse des données</i> .....	48
4.7 <i>Considérations éthiques</i> .....	51
<b>CHAPITRE 5 .....</b>	<b>53</b>
5. RÉSULTATS.....	53
5.1 <i>Résultats du processus de sélection des dossiers étudiés</i> .....	53
5.2 <i>Données descriptives concernant les cas</i> .....	55
5.3 <i>Données descriptives concernant les cas et les témoins</i> .....	56
5.3.1 Caractéristiques socio-démographiques des sujets .....	56
5.3.2 Caractéristiques du séjour .....	58
5.3.3 Caractéristiques de l'antibiothérapie administrée .....	59
5.4 <i>Analyses univariées</i> .....	63
5.4.1 Variables de confusion et critères d'appariement .....	63
5.4.2 Facteurs de risque autres que les antibiotiques .....	63



5.4.3. Antibiotiques .....	64
5.4.3.1 Présence des classes d'antibiotiques.....	65
5.4.3.2 Durée des classes d'antibiotiques .....	66
5.5 <i>Analyses multivariées</i> .....	67
5.5.1 Analyses considérant la présence des classes d'antibiotiques.....	68
5.5.2 Analyses considérant la durée des classes d'antibiotiques.....	69
5.5.3 Faits saillants.....	70
5.5.3.1 Comparaison des modèles avec et sans les variables sommatives .....	70
5.5.3.2 Comparaison des modèles avec présence des classes d'antibiotiques et durée de celles-ci.....	71
5.5.3.3 Constats sur l'ensemble des modèles .....	71
5.6 <i>Corrélations entre les variables</i> .....	72
<b>CHAPITRE 6 .....</b>	<b>73</b>
6. DISCUSSION.....	73
6.1 <i>Retour sur les hypothèses</i> .....	73
6.2 <i>Comparaison avec les autres études</i> .....	74
6.2.1 Les antibiotiques .....	74
6.2.2 Autres facteurs de risque.....	77
6.3 <i>Forces de l'étude</i> .....	78
6.4 <i>Limites et biais</i> .....	81
6.4.1 Biais de sélection .....	87
6.4.2 Biais d'information .....	89
6.4.2.1 Erreurs de classification non différentielle de l'exposition .....	89
6.4.2.2 Erreurs de classification différentielle de l'exposition .....	91
6.4.2.3 Erreurs de classification différentielle de la maladie.....	92
6.4.3 Biais de confusion.....	93
6.4.4 Validité statistique et précision .....	93
6.4.5 Validité externe.....	94
6.5 <i>Recommandations</i> .....	95
<b>CHAPITRE 7 .....</b>	<b>98</b>
7. CONCLUSION .....	98
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>100</b>
<b>LISTE DES RÉFÉRENCES .....</b>	<b>101</b>

<b>ANNEXES .....</b>	<b>106</b>
<b>Annexe A : Tableau synthèse des études consultées.....</b>	<b>106</b>
<b>Annexe B : Grilles de collecte de données.....</b>	<b>121</b>
<b>Annexe C : Regroupement des antibiotiques individuels en classes.....</b>	<b>132</b>
<b>Annexe D : Approbation du projet par le comité d'éthique de la recherche de l'HCLM .....</b>	<b>133</b>
<b>Annexe E : Exemple se rapportant à des variables-clés de l'étude.....</b>	<b>135</b>
<b>Annexe F : Résultats des analyses univariées .....</b>	<b>136</b>
<b>Annexe G : Corrélations entre les variables .....</b>	<b>138</b>

## Liste des figures

Figure 1. Nombre de cas et taux d'incidence de la DACD à l'Hôpital Charles LeMoyne de 1990 à 2005 .....	2
Figure 2. Pathogenèse de l'infection au <i>Clostridium difficile</i> .....	9
Figure 3. Les trois grands types de facteurs de risque de la DACD .....	16
Figure 4. Plan des analyses multivariées .....	50
Figure 5. Organigramme de sélection des cas étudiés .....	54
Figure 6. Nombre de cas et taux d'incidence de la DACD à l'HCLM du 11 janvier 2004 au 09 janvier 2005 .....	56
Figure 7. Portrait des comorbidités des sujets.....	58
Figure 8. Proportion de sujets dans les différents services médicaux.....	59
Figure 9. Répartition (%) du nombre total d'antibiotiques reçus par groupe .....	60
Figure 10. Répartition (%) de la durée totale d'antibiothérapie par groupe .....	61
Figure 11. Proportion de chacune des classes d'antibiotiques parmi toutes les prescriptions (cas et témoins) .....	62
Figure 12. Répartition (%) des facteurs de risque autres que les antibiotiques par groupe .....	64
Figure 13. Répartition (%) des classes d'antibiotiques (présence ou absence) par groupe .....	65

## Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs de risque considérés selon les études.....	17
Tableau 2. Synthèse des principales variables ayant démontré une association statistiquement significative avec la DACD selon les études .....	32
Tableau 3. Variables considérées dans les études de cohorte .....	35
Tableau 4. Variables considérées dans les études cas-témoins.....	38
Tableau 5. Justification du choix des critères d'appariement .....	43
Tableau 6. Définition des variables étudiées et justification de leur choix.....	50
Tableau 7. Tableau résumé des caractéristiques de base des cas et des témoins. ....	57
Tableau 8. Rapports de cotes pour la durée du traitement avec chaque classe et la durée totale de l'antibiothérapie .....	66
Tableau 9. Analyses multivariées avec la présence des classes d'antibiotiques.....	69
Tableau 10. Analyses multivariées avec la durée de chacune des classes d'antibiotiques (en jours)..	70

## Liste des abréviations

ATB : antibiotique  
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien  
AMMIQ : Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec  
AOC : atteinte des organes cibles  
ATCD : antécédent  
CH : Centre hospitalier  
CHUS : Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke  
CPM : colite pseudomembraneuse  
DA : date d'admission  
DACD : diarrhée associée au *Clostridium difficile*  
DS : durée de séjour  
FR : facteur de risque  
GDH : glutamate déshydrogénase  
G-I : gastro-intestinal(e)  
HCLM : Hôpital Charles LeMoyne  
IBL : inhibiteur de bêta-lactamase  
IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %  
INSPQ : Institut national de santé publique du Québec  
IPP : inhibiteur de la pompe à protons  
MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux  
MV : analyse multivariée  
Mx : maladie  
Q1 : 1<sup>er</sup> quartile  
Q3 : 3<sup>e</sup> quartile  
RC : rapport de cotes  
RL : régression logistique  
RR : risque relatif  
Rx : médication/médicaments  
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SPIN : Surveillance Provinciale des Infections nosocomiales

US : United States of America

USI : Unité de soins intensifs

UV : analyse univariée

VS : comparativement

## **Résumé**

### **Titre :**

Importance relative des facteurs de risque de la diarrhée associée au *Clostridium difficile* nosocomiale

### **Contexte :**

Dans la foulée d'une éclosion multicentrique de cas de diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD) au Québec, la surveillance s'est accrue, mais les facteurs de risque de cette maladie sont encore mal connus. Les données provenant de la littérature sont en effet multiples et parfois contradictoires. L'objectif de cette étude est de départager l'importance relative des facteurs de risque dans la survenue de la DACD.

### **Méthodologie**

Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective avec revue des dossiers des cas de DACD identifiés à l'Hôpital Charles LeMoine en 2004 ainsi que de témoins appariés selon la période administrative, le service médical et la durée de séjour. Pour être éligibles, les témoins devaient avoir reçu au moins un antibiotique. Les facteurs de risque recueillis incluaient les caractéristiques du patient, la médication et les interventions médico-chirurgicales. Les analyses statistiques ont été effectuées par régression logistique conditionnelle.

**Résultats :**

Parmi les 189 cas et les 378 témoins appariés, l'âge médian est de 70 ans et la durée de séjour moyenne est de 21 jours. Dans les analyses univariées, la DACD est significativement associée aux quinolones, à la céfoxitine, à la céfépime, à la vancomycine intraveineuse, au nombre total d'antibiotiques reçus et à la durée totale de l'antibiothérapie. La chimiothérapie, la malnutrition, la neutropénie, l'insuffisance rénale sévère et l'alimentation entérale montrent également une association significative avec la DACD. Dans une première analyse multivariée excluant le nombre d'antibiotiques et la durée de l'antibiothérapie, l'alimentation entérale (RC = 2,4; IC 95 % = 1,2-4,8), la céfoxitine (RC = 2,7; IC 95 % = 1,4-5,3), la chimiothérapie (RC = 2,6; IC 95 % = 1,5-4,6), la vancomycine intraveineuse (RC = 2,3; IC 95 % = 1,3-4,0) et les quinolones (RC = 2,2; IC 95 % = 1,5-3,3) sont associées à un risque accru de DACD. Dans une seconde analyse incluant le nombre d'antibiotiques et la durée de l'antibiothérapie, ces dernières variables sont associées à la DACD (RC = 1,3; IC 95 % = 1,1-1,5 pour chaque antibiotique additionnel et RC = 1,03; IC 95 % = 1,001-1,06 pour chaque jour additionnel de traitement). La chimiothérapie (RC = 2,8; IC 95 % = 1,6-4,9), l'alimentation entérale (RC = 2,2; IC 95 % = 1,1-4,6), la céfoxitine (RC = 2,3; IC 95 % = 1,1-4,6) et les quinolones (RC = 1,6; IC 95 % = 1,1-2,4) demeurent également significatives dans ce deuxième modèle. Les aminoglycosides se révèlent protecteurs dans les deux modèles (RC = 0,6; IC 95 % = 0,3-0,98 et RC = 0,4; IC 95 % = 0,2-0,7).

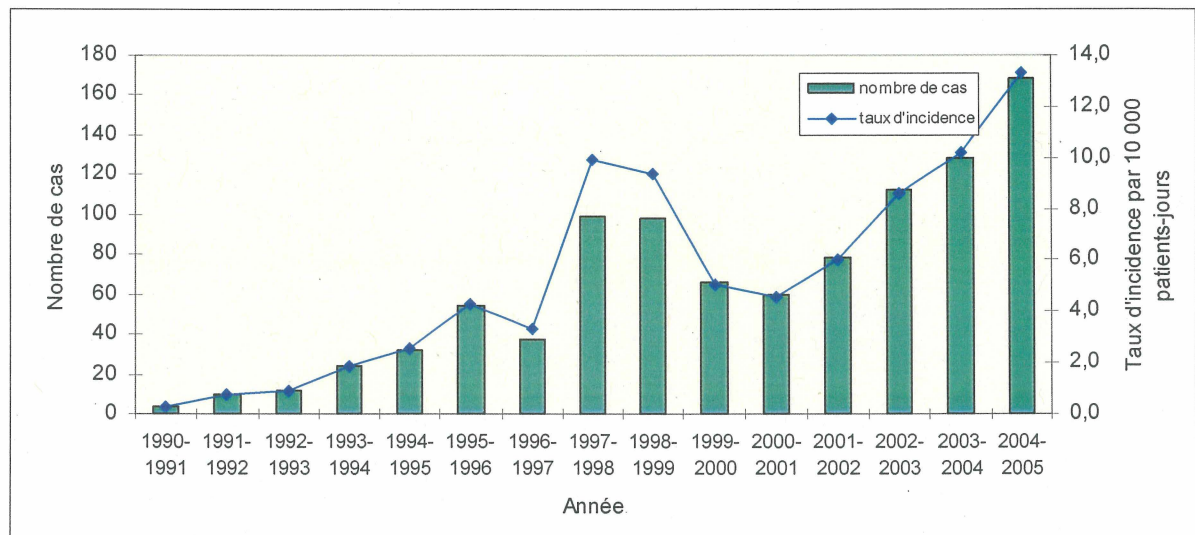
**Conclusion :**

Notre étude soulève l'importance de considérer le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie lorsque l'on s'intéresse aux facteurs de risque de la DACD.

**Mots clés :** diarrhée, *Clostridium difficile*, infection nosocomiale, facteurs de risque, épidémiologie.



Figure 1. Nombre de cas et taux d'incidence de la DACD à l'Hôpital Charles LeMoine de 1990 à 2005



À la suite de données préliminaires issues du programme commun de surveillance, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) annonçait en juin 2004 la mise en place par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et le groupe de travail sur la Surveillance Provinciale des Infections nosocomiales (SPIN) d'un programme provincial de surveillance et de vigie des infections à *C. difficile*. Ce programme avait pour objectif de connaître l'incidence de la DACD pour l'ensemble des centres hospitaliers québécois et l'impact clinique de cette infection.

En un an, la surveillance des infections liées au *C. difficile* s'est donc accrue de façon importante, mais les facteurs de risque spécifiques à l'éclosion de DACD étaient encore imprécis. La présente étude s'inscrit dans ce contexte. Elle vise à départager l'importance relative des facteurs de risque de la DACD nosocomiale.

## **Chapitre 2**

### **2. Recension des écrits**

#### **2.1 *Clostridium difficile***

Le genre *Clostridium* comprend un groupe de bactéries gram-positif anaérobies qui se retrouvent dans le sol et dans le tractus intestinal des animaux (Berrington et al., 2004). Les cellules végétatives sont capables de former des spores lesquelles sont résistantes à la chaleur et peuvent persister dans l'environnement plusieurs mois (Kelly, Pothoulakis, et LaMont, 1994).

Décrit pour la première fois en 1935, le *Clostridium difficile* a été nommé ainsi en raison de la difficulté posée par l'isolement de cette bactérie et de sa croissance lente en milieu de culture (Hall et O'Toole, 1935). Cet organisme comporte des formes diverses dont le degré de virulence varie. Le *Clostridium difficile* se caractérise par la capacité qu'ont certaines souches à produire les toxines A et B (Poutanen et Simor, 2004).

Le *Clostridium difficile* serait la cause la plus fréquente de diarrhée nosocomiale infectieuse chez l'adulte dans les pays industrialisés (Bartlett, 2002).

## 2.2 Diarrhée associée au *Clostridium difficile*

### 2.2.1 Introduction

Lors d'une infection à *C. difficile*, le symptôme le plus fréquent est la diarrhée. Celle-ci peut être de sévérité variable, allant de simples diarrhées transitoires à des formes sévères de colite pseudomembraneuse avec fièvre, douleur abdominale diffuse, distension abdominale et atteinte systémique s'accompagnant d'hypotension. La survenue d'hémorragie digestive est rare. La complication la plus redoutée est le mégacôlon toxique, une dilatation massive du côlon, qui peut entraîner une perforation colique et nécessiter une colectomie. La colite à *C. difficile* peut parfois se manifester par un iléus sans diarrhée préalable (Comité sur les infections nosocomiales du Québec pour l'Institut national de santé publique du Québec [INSPQ], 2005). Les récidives après traitement sont fréquentes et peuvent résulter soit d'une rechute ou d'une réinfection avec une nouvelle souche.

Le diagnostic de diarrhée associée au *Clostridium difficile* devrait se baser à la fois sur des critères cliniques et de laboratoire. La définition de cas d'une présentation usuelle de DACD inclut : 1) la présence de diarrhée; 2) la détection de toxine A ou B dans les selles ou une culture de selles positive pour le *C. difficile* ou encore la présence de pseudomembranes à la colonoscopie et 3) l'absence d'autre cause évidente pouvant expliquer la diarrhée (Gerding, Johnson, Peterson, Mulligan, et Silva, 1995).

À cause de la concentration d'individus susceptibles et des opportunités de transmission que l'on retrouve dans les hôpitaux, la DACD est principalement une maladie nosocomiale (Berrington et al., 2004).

### 2.2.2 Pathogenèse

En milieu hospitalier, les deux réservoirs potentiels du *C. difficile* sont les humains infectés, qu'ils soient symptomatiques ou non, et les objets inanimés. Les patients symptomatiques constituent probablement le principal réservoir (Gerding et al., 1995). Les spores étant très résistantes aux mesures de désinfection, la contamination de l'environnement par les spores est fréquente dans les centres hospitaliers et les centres de soins de longue durée (Gerding et al., 1995; Kelly et al., 1994). L'organisme peut être cultivé à partir de diverses sources : plancher, meubles, literie, toilette, vadrouille, balance et autres équipements (Kelly et al., 1994).

La transmission du *Clostridium difficile* survient par la voie fécale-orale (Kelly et al., 1994). La transmission peut se faire de façon directe, lorsqu'un patient qui excrète la bactérie a un contact avec un autre patient. Selon Chang et Nelson (2000), la proximité<sup>1</sup> avec un patient symptomatique est un facteur important de transmission. Contrairement aux patients qui ont une DACD, les patients colonisés asymptomatiques posent un risque faible de transmission et ils ne nécessitent aucun traitement (Berrington et al., 2004).

La transmission peut également se faire de façon indirecte, si un patient a un contact avec un objet ou un environnement contaminé. Dans plusieurs études, il existe une bonne corrélation entre le taux d'infection et la contamination de l'environnement, mais il est difficile de distinguer la cause de l'effet (Berrington et al., 2004). Le personnel de santé est considéré comme un vecteur de transmission important, car des spores peuvent être présentes sur leurs mains, sous des bagues, sur les stéthoscopes; la colonisation intestinale du personnel serait cependant rare (Kelly et al., 1994). Selon certains auteurs, la présence de flore transitoire sur les mains du personnel est responsable en partie de la transmission nosocomiale du *C. difficile* (Gerding et al., 1995). Une étude américaine a documenté la présence de *C. difficile* sur les mains de 59 % des 35 membres du personnel soignant des patients avec culture positive (McFarland, Mulligan, Kwok, et Stamm, 1989).

D'après des modèles animaux, la plupart des formes végétatives sont détruites dans l'estomac; environ 1 % seulement atteignent l'intestin grêle (Wilson, Sheagren, et Freter, 1985). Par contre, les spores ingérées survivent à l'environnement acide de l'estomac et se convertissent en formes végétatives dans l'intestin grêle (Poutanen et Simor, 2004).

Le côlon d'un adulte en santé abrite plus de 500 espèces de bactéries dont plus de 90 % sont des anaérobies. Des modèles animaux *in vitro* ont démontré que les cellules végétatives du *C. difficile* ne survivent pas lorsqu'exposées à une flore intestinale normale. Lorsque la flore normale est altérée, par exemple à la suite d'un traitement antibiotique, cette capacité de

---

<sup>1</sup> Proximité étant définie comme le fait de partager la chambre d'un patient atteint de DACD, d'occuper une chambre voisine à celle d'un tel patient ou d'occuper une chambre après qu'un patient atteint de DACD y ait séjourné.

résistance est perdue, ce qui ouvre la voie aux agents opportunistes comme le *C. difficile* (Berrington et al., 2004).

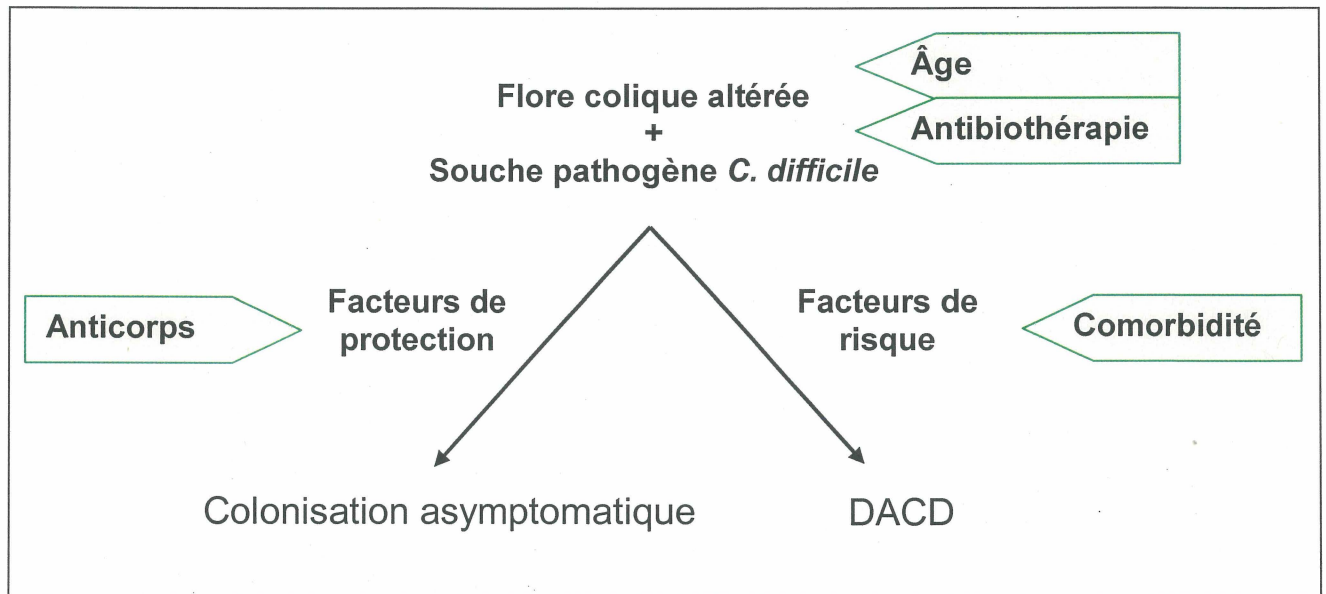
Une fois la colonisation établie, on pense que l'immunité humorale, qui réfère à la présence dans le sérum sanguin d'anticorps de type IgG contre la toxine A, joue un rôle important de protection contre la progression de la maladie (Kyne, Warny, Qamar, et Kelly, 2000). Selon les résultats d'une méta-analyse américaine qui portait sur 810 patients, les patients qui présentaient une colonisation asymptomatique préalable au *C. difficile* étaient davantage protégés contre la DACD nosocomiale que les patients non colonisés (Shim, Johnson, Samore, Bliss, et Gerding, 1998).

Certains facteurs de virulence qui peuvent être retrouvés avec certaines souches, comme les enzymes hydrolytiques et les flagelles, ont été associés avec le développement de la DACD. Cependant les plus importants facteurs sont les exotoxines A et B, qui sont encodées par les gènes *tcdA* et *tcdB*, respectivement (Poutanen et Simor, 2004; Poxton, McCoubrey, et Blair, 2001). L'expression des gènes *tcdA* et *tcdB* est inhibée par le gène *tcdC*. Des altérations du gène *tcdC*, que ce soit des polymorphismes ou des délétions partielles, peuvent induire une surproduction des toxines A et B (Spigaglia et Mastrantonio, 2002). La toxine A, principalement une entérotoxine, cause une sécrétion de fluide, des dommages à la muqueuse et de l'inflammation lorsqu'injectée dans un intestin de rongeur; pour cette raison, des chercheurs pensent qu'elle jouerait un rôle plus critique que la toxine B dans la pathogenèse de la DACD (Kelly et al., 1994; Poutanen et Simor, 2004). La toxine B est approximativement 1000 fois plus puissante que la toxine A comme cytotoxine en culture

cellulaire, mais n'est pas entérotoxique chez les animaux. (Kelly et al., 1994). Elle exercerait son activité seulement après que la paroi intestinale ait été endommagée par la toxine A. Ensemble ces toxines augmentent la perméabilité vasculaire, causent des hémorragies, induisent une réponse inflammatoire médiée par la production d'interleukines et du facteur de nécrose tumorale alpha et mènent ultimement à la production de pseudomembranes (Poutanen et Simor, 2004). Plus récemment, une toxine binaire a été associée au *C. difficile*. Ce sont deux autres gènes, *cdtA* et *cdtB*, qui sont responsables de l'encodage de cette nouvelle toxine (Barth, Aktories, Popoff, et Stiles, 2004).

Cependant, même les souches les plus virulentes induisent une colonisation asymptomatique plus fréquemment qu'une DACD, ce qui suggère que des facteurs autres que la virulence sont nécessaires pour que survienne la DACD (Johnson et Gerding, 1998).

Certains éléments doivent donc être présents pour que survienne une diarrhée associée au *Clostridium difficile* : la flore fécale doit être altérée, une souche pathogène de *C. difficile*, i.e. productrice de toxines doit coloniser le côlon, cette bactérie doit croître et élaborer ses toxines et enfin, le patient doit être susceptible à ces toxines, c'est-à-dire ne pas avoir d'anticorps contre les toxines (voir figure 2) (Poutanen et Simor, 2004).

Figure 2. Pathogenèse de l'infection au *Clostridium difficile*

Adapté de Poutanen et Simor (2004)

### 2.2.3 Épidémiologie

Les caractéristiques générales de la colonisation et de la DACD communautaires seront d'abord revues. Puis l'épidémiologie de l'infection nosocomiale sera abordée. Enfin, des données plus spécifiques concernant la nouvelle souche de *C. difficile* à l'origine de l'éclosion récente concluront cette section.

Il est à noter que les données présentées portent sur des contextes très variables en termes d'application des mesures de prévention. De plus, certaines données ont été obtenues en période endémique, d'autres en période d'éclosion.



#### 2.2.3.1 Colonisation dans la communauté

Le *C. difficile* peut être retrouvé dans les selles de près de 3 % des adultes en santé. Les taux de colonisation sont plus élevés chez les gens âgés de plus de 65 ans, chez ceux qui ont été précédemment hospitalisés ou qui ont reçu des antibiotiques (Barbut et Petit, 2001; Berrington et al., 2004). On ignore si cette colonisation représente une colonisation transitoire ou une composante de la flore résidente de ces patients (Barbut et Petit, 2001).

#### 2.2.3.2 DACD dans la communauté

Selon une étude de cohorte rétrospective menée à Boston en 1994, l'incidence de DACD acquise en communauté était alors de 7,7 cas par 100 000 personnes-années d'observation (Hirschhorn, Trnka, Onderdonk, Lee, et Platt, 1994).

Dans une étude de cohorte prospective menée en France auprès de 260 adultes, le *C. difficile* a été responsable de 1,5 % des diarrhées survenant post-antibiothérapie dans la communauté (Barbut et Petit, 2001).

Des données de surveillance récentes indiquent une incidence de DACD acquise en communauté de 2,1 % en Angleterre (Berrington et al., 2004).

Ces données confirment que des sujets vivant dans la communauté peuvent développer une DACD. Cependant, lorsque l'on regarde de façon globale l'épidémiologie de la DACD, la proportion d'individus qui deviennent symptomatiques à la suite d'une hospitalisation apparaît plus importante (Gerding et al., 1995).

### 2.2.3.3 Colonisation en milieu hospitalier

Une proportion importante de nouveau-nés deviennent colonisés au *C. difficile*, ce qui est probablement le reflet d'une acquisition en milieu hospitalier. La grande majorité d'entre eux demeure pourtant asymptomatique, même lorsque la production de toxine est démontrée. Les facteurs qui expliquent cette relative protection des nouveau-nés contre l'infection symptomatique demeurent imprécis à ce jour; certains auteurs ont cependant évoqué l'immaturation des récepteurs membranaires auxquels se lient les toxines dans l'intestin (Berrington et al., 2004; Kelly et al., 1994). Le taux de porteurs décroît rapidement au cours de la première année de vie et finit par rejoindre les niveaux retrouvés chez les adultes (Berrington et al., 2004; Johnson et Gerding, 1998).

Parmi les sujets adultes hospitalisés, des données indiquent que la colonisation asymptomatique serait au moins trois fois plus fréquente que l'infection symptomatique (Samore, 1993). La prévalence de porteurs asymptomatiques est d'environ 7 % dans les établissements de soins de longue durée (Walker et al., 1993), de 14 % parmi les patients âgés hospitalisés dans les unités de soins aigus et de 20 % parmi les patients âgés hospitalisés dans les unités de soins chroniques (Rudensky et al., 1993).

Parmi les sujets admis dans un hôpital dans lequel la DACD était endémique, 20 % des patients initialement négatifs pour le *C. difficile* ont acquis cette bactérie au cours de leur hospitalisation. Parmi eux, les deux tiers sont demeurés asymptomatiques (McFarland et al., 1989).

Selon un article de revue de Barbut et Petit (2001) comparant les résultats de 7 études prospectives, les taux de colonisation au *C. difficile* à l'admission variaient entre 5,9 % et 11,1 % et les taux d'acquisition en cours d'hospitalisation s'échelonnaient entre 4,4 % et 32,2 %. Les taux d'acquisition varient selon plusieurs facteurs dont le type de population à l'étude, les modalités de prescription des antibiotiques et le contexte endémique ou d'éclosion.

#### 2.2.3.4 DACD en milieu hospitalier

L'incidence de la DACD nosocomiale varie généralement entre 0,1 et 2 % dans la littérature (Barbut et Petit, 2001).

Dans le cadre du Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales, un projet de surveillance de la prévalence de la DACD nosocomiale a été mené en 1997. Il s'agissait d'une première au pays. Répartis dans 8 provinces canadiennes, ce sont 19 centres hospitaliers, dont trois du Québec, qui ont pu participer à ce projet entre janvier et avril de la même année. Parmi 2062 échantillons de selles diarrhéiques analysés au laboratoire, 371 contenaient la toxine du *C. difficile*. Après revue des dossiers médicaux, 279 patients correspondaient finalement à la définition de cas recherchée : présence de toxine dans les selles et histoire de diarrhée pendant au moins deux jours sans autre explication que l'infection par le *C. difficile*. Les symptômes devaient débuter pendant l'hospitalisation actuelle (au moins 3 jours après l'admission) ou devaient entraîner une nouvelle hospitalisation dans le mois suivant un congé de l'hôpital. Le taux de prévalence générale de la DACD nosocomiale a donc été établi à 13,0 % (IC 95 % : 9,5 %-16,5 %), soit 13 patients atteints de DACD par 100 échantillons analysés. Le nombre moyen de cas était alors de 66,3

par 100 000 (IC 95 % : 37,5-95,1) patients-jours et de 5,9 par 1 000 (IC 95 % : 3,4-8,4) patients admis (Hyland et al., 2001).

Au Canada, de telles initiatives de surveillance à large échelle ne se sont pas reproduites pendant plusieurs années. C'est avec le début de l'éclosion en 2002 que des chercheurs du Québec se penchent à nouveau sur le *C. difficile*; la nouvelle souche qui circule est alors particulièrement virulente.

Une étude récente a indiqué une progression importante de l'incidence de la DACD pendant les dix dernières années à Sherbrooke : de 35,6 par 100 000 personnes-années en 1991, elle a atteint 156,3 par 100 000 personnes-années en 2003. Parmi les personnes âgées de 65 ans et plus, cette progression est encore plus marquée, allant de 102,0 à 866,5 par 100 000 personnes-années sur la même période. La proportion des cas ayant subi des complications a plus que doublé entre 1991-1992 et 2003 pour atteindre 18,2 % ( $p < 0,001$ ). La proportion de patients décédés dans les 30 jours ayant suivi le diagnostic a, quant à elle, presque triplé au cours de cette période pour atteindre près de 14 % en 2003 ( $p < 0,001$ ) (Pépin et al., 2004). Cette étude confirme une augmentation de l'incidence de la DACD dans la région de l'Estrie, de même qu'une augmentation de la sévérité des cas. Bien que cette étude ait considéré les cas issus à la fois de la communauté et du milieu hospitalier, les cas nosocomiaux constituaient la majorité.

Les résultats d'un système de surveillance québécois implanté dans 12 centres hospitaliers situés à Montréal, Laval, Longueuil, Sherbrooke et Saint-Hyacinthe ont révélé une incidence de 22,5 cas de DACD par 1000 admissions de janvier à juin 2004. Une baisse importante de

l'incidence a ensuite été observée de juillet à décembre 2004; elle atteignait alors 13,6 cas/1000 admissions (Loo et al., 2005).

#### 2.2.3.5 Impact et coûts

La survenue de DACD en cours d'hospitalisation peut allonger la durée de séjour en moyenne de 8 à 21 jours (Barbut et Petit, 2001). Dans une étude de cohorte prospective américaine, parmi 271 patients qui ont été suivis, 40 patients ont développé une DACD. Le coût moyen supplémentaire engendré par un diagnostic de DACD a été de 3669 \$ US, soit 54 % de plus que les coûts d'hospitalisation des autres patients, après ajustement pour les comorbidités. À ces coûts s'ajoutent ceux de la rémunération des médecins et de la prise en charge en externe. La durée d'hospitalisation a été prolongée de 3,6 jours (IC 95 % : 1,5-6,2), après ajustement pour l'âge, le sexe et les comorbidités (Kyne, Hamel, Polavaram, et Kelly, 2002). Des chercheurs canadiens ont estimé, à partir de données de 1997 provenant de 19 centres hospitaliers, que les coûts annuels imputables à la réadmission de patients avec DACD atteignait alors près de 130 000 \$ par hôpital (Miller, Hyland, Ofner-Agostini, Gourdeau, et Ishak, 2002).

Environ 20 à 25 % des cas de DACD pourraient présenter une rechute. La reprise des symptômes survient généralement de 3 à 21 jours (moyenne de 6 jours) après l'arrêt du traitement par le métronidazole ou la vancomycine, mais peut également survenir plus tard. Certains patients présentent plusieurs rechutes; 3 à 5 % des patients présenteraient plus de six rechutes (Bartlett, 2002).

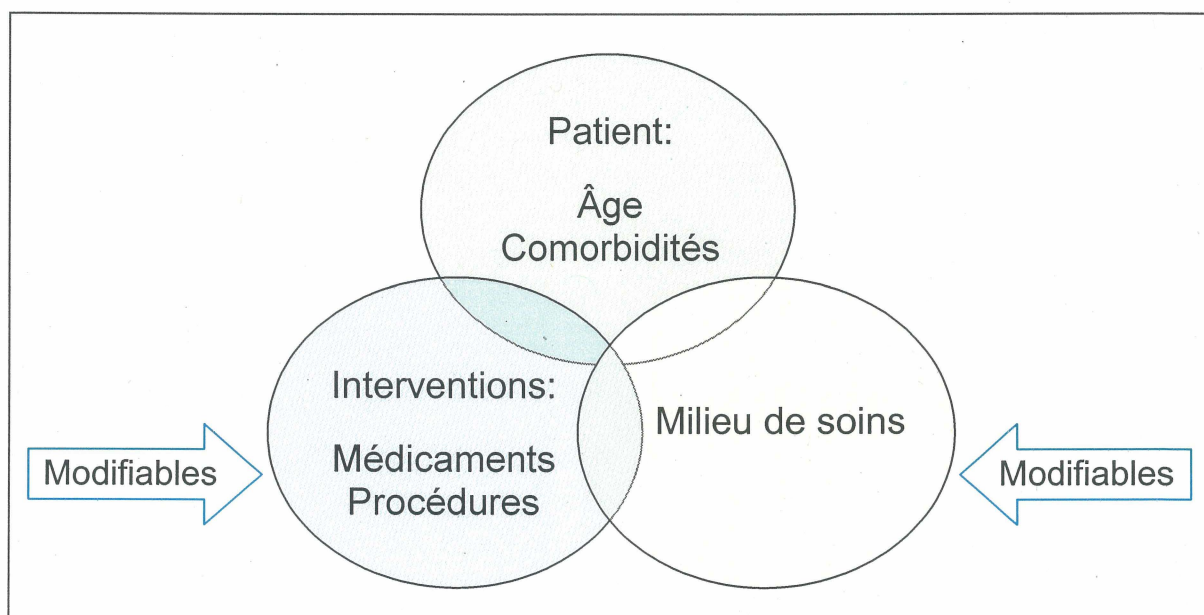
## 2.2.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque seront d'abord revus de façon générale, puis ils seront abordés individuellement en détail. Pour chacun des types, les résultats des principales études seront présentés en ordre chronologique. Un résumé des types de facteurs de risque considérés selon les études (voir tableau 1) de même que des principaux résultats statistiquement significatifs (voir tableau 2) seront présentés. Pour plus de détails concernant la méthodologie et les résultats des études, un tableau synthèse est présenté en annexe (voir annexe A).

### 2.2.4.1 Généralités

Les principaux facteurs de risque connus de la DACD sont la prise récente d'antibiotiques, l'âge, les maladies sous-jacentes et diverses interventions effectuées auprès du patient (Berrington et al., 2004). La plupart de ces facteurs ont comme caractéristique commune de perturber l'effet de barrière exercé par la flore intestinale normale. D'autres facteurs reliés à l'environnement et à la durée d'hospitalisation sont probablement le reflet d'une exposition accrue au *C. difficile* (Barbut et Petit, 2001). On peut regrouper l'ensemble des facteurs de risque en trois grandes catégories : les caractéristiques intrinsèques du patient, les interventions auprès du patient et le milieu de soins. Ces facteurs interagissent les uns avec les autres pour expliquer le profil de vulnérabilité global affectant un patient hospitalisé dans un contexte donné (Voir figure 3).

Figure 3. Les trois grands types de facteurs de risque de la DACD



#### 2.2.4.2 Présentation des études

Après une recherche sur PubMed, la consultation d'experts et une recension boule de neige par examen de la bibliographie des articles, 16 études portant sur les facteurs de risque ont été retenues. Les types de facteurs considérés, que ce soit dans le dispositif (par exemple, comme critère d'appariement), dans les analyses (comme facteur de confusion potentiel) ou comme facteur de risque potentiel, diffèrent entre les études (voir tableau 1).

Pour chaque type de facteurs de risque, on remarque une certaine variabilité dans la façon de les étudier : certains chercheurs vont relever une liste plus ou moins complète d'interventions médico-chirurgicales, de pathologies sous-jacentes ou de médicaments autres que l'antibiothérapie. Les comorbidités sont parfois évaluées par un index de comorbidité plutôt que par une liste de pathologies. Pour les études cas-témoins, le fait de considérer le milieu de soins se résume souvent par le fait d'avoir apparié pour l'unité d'hospitalisation (Dial,

Alrasadi, Manoukian, Huang, et Menzies, 2004; Gerding et al., 1986; Loo et al., 2005; McCusker, Harris, Perencevich, et Roghmann, 2003; Muto et al., 2005; Nath et al., 1994; Thibault, Miller, et Gaese, 1991; Yip, Loeb, Salama, Moss, et Olde, 2001).

Tableau 1. Facteurs de risque considérés selon les études

	ATB	Autres médicaments	Interventions médico-chirurgicales	Âge	Comorbidités	Milieu de soins
Gerding et al. (1986)	X	X	X	X	X	X
McFarland et al. (1990)	X	X	X	X	X	X
Thibault et al. (1991)	X	X	X	X	X	X
Nath et al. (1994)	X	X	X	X	X	X
Bliss et al. (1998)	X	X	X	X	X	X
Zadik et Moore (1998)	X					
Yip et al. (2001)	X	X	X	X	X	X
Kyne et al. (2002) cohorte primaire		X		X	X	
Kyne et al. (2002) cohorte secondaire	X	X	X	X	X	
McCusker et al. (2003)	X			X	X	X
Gaynes et al. (2004)	X		X	X	X	X
Dial et al. (2004) cohorte	X	X				X
Dial et al. (2004) cas-témoins	X	X		X	X	X
Muto et al. (2005)	X	X		X	X	X
Pépin et al. (2005)	X	X	X	X	X	X
Loo et al. (2005)	X	X	X	X	X	X

ATB : antibiotiques



#### 2.2.4.3 Antibiotiques

La grande majorité des patients qui développe une DACD a été exposée à des antibiotiques dans un passé récent (Johnson et Gerding, 1998). En général, les antibiotiques associés à un risque élevé de développer une DACD sont ceux qui exercent un effet important sur les bactéries du côlon, comme la clindamycine (Berrington et al., 2004). Plusieurs classes d'antibiotiques à large spectre ont été impliquées comme facteur de risque de DACD. La chronologie de la mise en cause des différentes classes est probablement le reflet de l'évolution des pratiques d'antibiothérapie au cours des années : la clindamycine et l'ampicilline avant 1990, les céphalosporines de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération dans les années 1990, et plus récemment, les fluoroquinolones, en particulier les nouvelles quinolones respiratoires (Comité sur les infections nosocomiales du Québec pour l'INSPQ, 2004). En bref, la presque totalité des antibiotiques a déjà été associée à la DACD. L'association de plusieurs antibiotiques de même que la durée prolongée de l'antibiothérapie augmentent le risque de développer une DACD (Barbut et Petit, 2001).

Des données indiquent qu'en réduisant l'usage de certains antibiotiques, par exemple la clindamycine, on a pu contrôler des éclosions (Gerding et al., 1995).

Dans une étude cas-témoins américaine menée par Gerding et al. (1986) de 1982 à 1983, 109 cas de DACD ont été appariés à 108 témoins. La clindamycine, retrouvée chez une proportion deux fois plus élevée de cas que de témoins (39 % comparativement à 18 %,  $p < 0,001$ ), est le seul antibiotique qui a montré une association significative avec la DACD. Dans cette étude, 73 % des cas et seulement 52 % des témoins ont reçu deux antibiotiques et

plus ( $p < 0,002$ ). Cette étude comportait cependant un petit pourcentage de cas communautaires.

Dans une étude de cohorte prospective menée entre 1985 et 1986 auprès de 399 patients d'un hôpital américain, 31 cas de DACD nosocomiale sont survenus. Parmi l'ensemble des cas, 84 % avaient reçu au moins un antibiotique. Les analyses multivariées ont montré un risque statistiquement significatif associé à la prise de céphalosporines pendant une semaine (RR : 2,07; IC 95 % : 1,12-3,84) de même qu'à la prise de pénicillines pendant 8 à 14 jours (RR : 3,41; 1,48-7,86). À notre connaissance, cette étude est la première à avoir considéré la durée du traitement avec chacune des classes d'antibiotiques (McFarland, Surawicz, et Stamm, 1990).

Une étude cas-témoins réalisée auprès de patients hospitalisés à l'Hôpital général de Montréal en 1989 a porté sur 26 cas et autant de témoins appariés. Dans cette étude, les antibiotiques suivants sont apparus comme des facteurs de risque de la DACD : la néomycine (RC = 15,6; IC 95 % : 1,7-92;  $p = 0,012$ ), la clindamycine (RC = 15,6; IC 95 % : 1,7-92;  $p = 0,005$ ) et le métronidazole (RC = 5,7; IC 95 % : 1,4-25;  $p = 0,02$ ). Le nombre total moyen d'antibiotiques administrés était significativement différent ( $p < 0,001$ ) entre les cas (4,2) et les témoins (1,4). Les auteurs ont avancé l'hypothèse que le métronidazole est souvent donné en combinaison avec d'autres antibiotiques pour expliquer son association avec la DACD. Ils ont conclu que l'administration de métronidazole en péri-opératoire ne conférait pas de protection contre la survenue de la DACD (Thibault et al., 1991).

Dans une étude cas-témoins ontarienne menée de 1991 à 1993, 80 cas, choisis au sein des unités les plus touchées de l'hôpital, ont été appariés à 80 témoins. Une proportion significativement plus grande de cas (27 %) que de témoins (16 %) avait reçu trois antibiotiques et plus. Les principaux antibiotiques impliqués dans la survenue de la DACD ont été la ceftazidime (RC = 26,01; IC 95 % : 5,67-119,19;  $p < 0,001$ ), la clindamycine (RC = 15,16; IC 95 % : 2,93-78,44;  $p = 0,004$ ), le céfuroxime (RC = 5,17; IC 95 % : 1,86-14,36;  $p = 0,005$ ) et la ciprofloxacine (RC = 3,81; IC 95 % : 1,05-13,79;  $p = 0,04$ ). Selon les auteurs, il s'agissait de la première étude à associer la ciprofloxacine à la DACD. (Nath et al., 1994).

Dans une étude de cohorte prospective menée aux États-Unis, 76 patients hospitalisés s'alimentant de façon naturelle ont été appariés à 76 patients hospitalisés recevant une nutrition entérale (alimentation par tube). Comparativement aux patients qui n'ont pas développé la DACD, ceux qui ont développé la maladie ont été exposés en plus grande proportion aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (17 % et 50 % respectivement;  $p = 0,02$ ) et aux aminoglycosides (26 % et 63 %;  $p = 0,03$ ). Dans cette étude, l'exposition aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et aux aminoglycosides était fortement corrélée ( $p = 0,001$ ) (Bliss et al., 1998).

Une étude descriptive transversale menée au Royaume-Uni en 1997 a porté sur l'antibiothérapie reçue par 86 cas de DACD. Pour chaque antibiotique, un taux<sup>2</sup> spécifique a été calculé et comparé à celui de l'ampicilline/amoxycilline pour obtenir un rapport de taux.

---

<sup>2</sup> Nombre de cas ayant pris l'antibiotique divisé par la quantité totale de cet antibiotique prescrite dans l'unité (N/1000 doses journalières définies de l'antibiotique)

Les antibiotiques les plus fortement associés à la DACD ont été la céfotaxime (rapport de taux : 27,5; IC 95 % : 13,6-55,6;  $p < 0,001$ ), la ceftriaxone (rapport de taux : 15,1; 5,7-39,8;  $p < 0,001$ ), la céfuroxime (rapport de taux : 8,6; IC 95 % : 5,1-14,3;  $p < 0,001$ ) et la ceftazidime (rapport de taux : 6,4; IC 95 % : 2,6-15,8;  $p < 0,001$ ). Après correction pour tenir compte des combinaisons d'antibiotiques, ces quatre antibiotiques sont demeurés statistiquement significatifs avec des rapports de taux corrigés de 16,9 (IC 95 % : 6,0-47,9;  $p < 0,001$ ), 8,6 (IC 95 % : 2,3-32,0;  $p = 0,005$ ), 5,3 (IC 95 % : 2,1-13,4;  $p < 0,001$ ) et 4,8 (IC 95 % : 1,2-20,2;  $p = 0,05$ ), respectivement. Selon les auteurs, l'éclosion coïncidait avec une hausse des prescriptions de céfotaxime et ceftriaxone dans l'hôpital (Zadik et Moore, 1998).

Dans une étude cas-témoins ontarienne menée en 1998, 27 cas de DACD ont été appariés à deux groupes de 27 témoins. Chacun des deux groupes de témoins était apparié aux cas selon des critères différents. La comparaison des cas avec le premier groupe de témoins a fait ressortir le rôle de la ciprofloxacine (RC = 5,5; IC 95 % : 1,2-24,8;  $p = 0,03$ ) et celle des cas avec le second groupe a identifié les céphalosporines (RC = 6,7; IC 95 % : 1,3-33,7;  $p = 0,02$ ) en plus de la ciprofloxacine (RC = 9,5; IC 95 % : 1,01-88,4;  $p = 0,05$ ) comme facteurs de risque (Yip et al., 2001).

L'étude américaine de Kyne, Sougioultzis, McFarland et Kelly (2002) comportait une cohorte qualifiée de primaire ainsi qu'une cohorte qualifiée de secondaire. Les résultats portant sur la cohorte primaire seront discutés plus loin, puisque les analyses ont porté sur d'autres facteurs de risque que l'antibiothérapie administrée. Débutée en 1998, la cohorte secondaire était prospective et constituée de 252 patients sous antibiothérapie. De ceux-ci, 28

(soit 11 %) ont présenté un épisode de DACD. Parmi les antibiotiques, seuls les aminoglycosides ont montré une association avec la DACD dans les analyses univariées (RC = 2,3; IC 95 % = 1,02-5,3;  $p = 0,04$ ). Dans cette étude, aucun antibiotique n'a été associé avec la DACD dans les analyses multivariées.

Dans une étude cas-témoins menée aux États-Unis en 2001, 30 cas ont été appariés à 60 témoins. Une proportion de 100 % des cas comparativement à 63 % des témoins avaient reçu un antibiotique dans les six semaines ayant précédé le diagnostic de DACD (pour les cas) ou le congé (pour les témoins), ce qui était hautement significatif ( $p < 0,01$ ). Une plus grande proportion de cas que de témoins avaient été exposés aux fluoroquinolones ( $p < 0,01$ ) et à la clindamycine ( $p = 0,03$ ). Les résultats de l'analyse multivariée ont révélé un rapport de cotes de 12,7 (IC 95 % : 2,6-61,6) pour les fluoroquinolones, ce qui était le plus important parmi tous les antibiotiques relevés. La lévofloxacine était l'antibiotique le plus souvent prescrit (60 % des cas et des témoins), suivi de la ciprofloxacine (45 % et 27 %, respectivement) et de la gatifloxacine (14 % et 20 %) (McCusker et al., 2003).

Une étude cas-témoins a été menée dans un centre hospitalier d'Atlanta en 2001-2002 dans un contexte d'éclosion à l'unité de soins de longue durée. Cette éclosion était survenue peu après le remplacement de la lévofloxacine par la gatifloxacine au formulaire de la pharmacie de l'hôpital. Vingt-et-un cas ont été comparés à 59 témoins non appariés. Tous les cas avaient été exposés à au moins un antibiotique dans les 30 jours précédant le diagnostic de DACD, avec un nombre moyen de 1,8 antibiotique. La gatifloxacine avait été prescrite chez 70 % des cas. L'analyse multivariée a révélé une association entre la DACD et la prise de

clindamycine ( $p = 0,005$ ) de même qu'entre la DACD et la durée du traitement à la gatifloxacine ( $p < 0,001$ ). Les auteurs ont suggéré que l'éclosion pouvait être due au remplacement de la lévofloxacine par la gatifloxacine, ce qui pouvait en partie s'expliquer selon eux par le fait que la gatifloxacine a une activité plus importante contre les anaérobies. Après le retour au formulaire de la lévofloxacine, le retrait de la gatifloxacine et l'amélioration des mesures de prévention, les auteurs ont observé une diminution des cas de DACD dans le centre hospitalier (Gaynes et al., 2004).

L'étude québécoise de Dial et al. (2004) comportait deux volets menés dans deux centres hospitaliers montréalais, soit une étude de cohorte rétrospective et une étude cas-témoins. Dans l'étude de cohorte, 1187 patients sous antibiothérapie ont été suivis et 81 patients (soit 6,8%) ont développé une DACD. L'analyse multivariée a révélé un rapport de cotes de 2,1 (IC 95 % : 1,3-3,4) pour l'administration de trois antibiotiques et plus comparativement à moins de trois. L'étude cas-témoins a comparé 94 cas à autant de témoins assortis en fréquence<sup>3</sup> (il ne s'agissait pas d'un appariement individuel de chaque témoin à un cas), entre autres selon la classe d'antibiotiques. Les témoins avaient tous une histoire récente de prise d'antibiotiques. Les résultats de l'analyse multivariée n'ont pas montré d'association significative entre la DACD et les antibiotiques.

Une autre étude cas-témoins américaine a été menée de 2000 à 2001 en contexte d'éclosion. Cette éclosion était survenue peu après l'introduction de la lévofloxacine au formulaire de l'hôpital. Dans cette étude, 203 cas ont été appariés à 203 témoins. La clindamycine

(RC = 4,8; IC 95 % = 1,9-12,0), la ceftriaxone (RC = 5,4; IC 95 % = 1,8-15,8), et la lévofloxacin (RC = 2,0; IC 95 % = 1,2-3,3) ont été associées de façon indépendante à la maladie. Les fractions étiologiques de ces antibiotiques étaient de 10,0 %, 6,7 % et 30,8 %, respectivement. Les auteurs concluent que l'augmentation de la prescription des fluoroquinolones a probablement joué un rôle causal dans la survenue de cette épidémie. Dans cette étude, les témoins n'ont pas tous reçu d'antibiotique (Muto et al., 2005).

Dans une étude de cohorte rétrospective menée par Pépin et al. (2005) auprès de patients hospitalisés au CHUS, un total de 5619 individus ont été suivis. Tous les patients adultes admis en médecine interne, médecine familiale et gastro-entérologie de janvier 2003 à juin 2004 étaient éligibles et un échantillon aléatoire de 50 % des patients admis en chirurgie générale pendant la même période a été formé. La prise d'antibiotiques n'était donc pas pré-requis à la participation. Parmi l'ensemble des sujets, 293 ont développé une DACD. Dans les analyses multivariées, les antibiotiques les plus fortement associés à la maladie ont été les fluoroquinolones (RR = 3,44; IC 95 % = 2,65-4,47). Près d'un quart de tous les patients ont reçu des quinolones, pour lesquels la fraction attribuable de DACD dans la population était de 36 %. Les céphalosporines, les macrolides, la clindamycine et les pénicillines avec inhibiteurs de bêta-lactamase ont montré un risque intermédiaire (RR : 1,56-1,89). Le risque de DACD semblait croître avec la durée du traitement avec les quinolones, les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, le céfuroxime, les macrolides et la clindamycine.

---

<sup>3</sup> L'appariement en fréquence implique la sélection d'une strate entière de sujets de référence (témoins) avec des valeurs du critère d'appariement égales à celles d'une strate de sujets index (cas) (Rothman et Greenland, 1998).

Dans une étude cas-témoins québécoise menée en 2004, 237 cas provenant de 10 centres hospitaliers de la province ont été appariés à autant de témoins. Les analyses multivariées ont montré une association statistiquement significative des fluoroquinolones (RC = 3,9; IC 95 % = 2,3-6,6) et des céphalosporines (RC = 3,8; IC 95 % = 2,2-6,6) avec la DACD. En regardant de plus près les antibiotiques constituant ces grandes classes, une association avec la DACD demeurait pour les céphalosporines de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération, de même que pour la ciprofloxacine et la gatifloxacine/moxifloxacine, mais pas pour la lévofloxacine. L'exposition à tout antibiotique en cours d'hospitalisation était retrouvée chez 79 % des cas comparativement à seulement 59 % des témoins ( $p < 0,001$ ). Les cas ont reçu un nombre moyen de 1,9 antibiotique et les témoins, seulement 1,3 antibiotique ( $p < 0,001$ ). Dans cette étude, les antibiotiques reçus avant l'hospitalisation n'ont pas été considérés (Loo et al., 2005).

#### 2.2.4.3 Autres médicaments

D'autres médicaments que les antibiotiques ont été étudiés dans le cadre de la DACD nosocomiale. Il s'agit principalement des antiulcéreux (antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de pompe à protons), des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des corticostéroïdes, des laxatifs et de la chimiothérapie.

Dans l'étude de Gerding et al. (1986), une plus grande proportion de cas (42 %) que de témoins (19 %) a reçu des antiacides ( $p < 0,001$ ). Cependant, davantage de témoins ont reçu des analgésiques, des laxatifs et des lavements; les auteurs avancent qu'en exigeant que les témoins soient exempts de diarrhée, ils ont pu induire un biais de sélection qui peut expliquer en partie ces résultats.



Dans l'étude de Nath et al. (1994), les antiulcéreux (antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) confondus) étaient associés à des chances accrues par un facteur 3 de développer la DACD (RC = 3,20; IC 95 % = 1,39-7,34; p = 0,01).

Dans l'étude de Yip et al. (2001), les analyses univariées ont fait ressortir que les cas avaient davantage été exposés aux anti-H2 que les témoins du second groupe (RC = 11,0; 1,4-85,2; p = 0,02).

Dans l'étude de cohorte de Dial et al. (2004), les résultats des analyses multivariées ont révélé un rapport de cotes de 2,1 (IC 95 % 1,2-3,5) pour la prise d'un IPP. Dans le volet cas-témoins, les analyses multivariées ont montré un rapport de cotes de 2,6 (IC 95 % : 1,3-5,0) pour la prise d'un IPP.

Dans l'étude de Muto et al. (2005), les analyses multivariées ont révélé une association statistiquement significative de la DACD avec la prise d'IPP (RC = 2,4; IC 95 % = 1,3-4,4) et d'anti-H2 (RC = 2,0; IC 95 % = 1,1-3,5).

Dans l'étude de Pépin et al. (2005), les IPP (RR = 1,67; IC 95 % = 1,32-2,10; p < 0,001), les anti-H2 (RR = 1,53; IC 95 % = 1,17-2,01; p < 0,001), les laxatifs (RR = 1,91; IC 95 % = 1,51-2,42; p < 0,001) les AINS (RR = 1,32; IC 95 % = 1,04-1,67; p < 0,05) et les corticostéroïdes (RR = 1,90; IC 95 % = 1,48-2,44; p < 0,001) ont montré une association avec la DACD dans les analyses univariées, mais non dans les analyses multivariées.

#### 2.2.4.4 Interventions médico-chirurgicales

Dans l'étude de Thibault et al. (1991), le fait d'avoir subi une chirurgie gastro-intestinale pendant l'hospitalisation augmentait de près de 5 fois les chances de développer une DACD (RC = 4,7; IC 95 % = 1,0-21,0;  $p < 0,001$ ).

Dans l'étude de Bliss et al. (1998), davantage de patients avec nutrition entérale ont acquis le *C. difficile* (15 patients sur 76 [20 %] comparativement à 6 patients sur 76 [8 %];  $p = 0,03$ ) et ont développé une DACD (7 patients sur 76 [9 %] comparativement à 1 patient sur 76 [1 %];  $p = 0,03$ ). La nutrition par tube post-pylorique était associée à un risque plus élevé d'acquisition du *C. difficile* (RC = 3,14; IC 95 % = 1,01-9,77).

Dans la cohorte secondaire menée par Kyne, Sougioultzis et al. (2002), l'alimentation entérale semblait accroître par un facteur 6 le risque de DACD dans les analyses univariées (RC = 6,0; IC 95 % = 2,2-16;  $p = 0,001$ ).

Dans l'étude de Pépin et al. (2005), le fait d'avoir subi une chirurgie (RR = 1,33; IC 95 % = 1,02-1,72,  $p < 0,05$ ) ou d'avoir reçu une alimentation entérale (RR = 2,59; IC 95 % = 1,73-3,89;  $p < 0,001$ ) était associé à la maladie dans les analyses univariées.

Dans l'étude de Loo et al. (2005), une proportion plus élevée de cas (19 %) que de témoins (12 %) a reçu une alimentation entérale. Bien que l'alimentation entérale était un facteur de risque significatif en analyse univariée ( $p = 0,04$ ), l'association disparaissait en analyse multivariée.

#### 2.2.4.5 Âge et comorbidités

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la susceptibilité accrue pour la DACD avec l'âge. Entre autres, les populations intestinales de bifidobactéries, qui protègent de la colonisation au *C. difficile*, décroissent naturellement avec l'âge (Berrington et al., 2004).

La sévérité des maladies sous-jacentes peut être un indicateur de séjour hospitalier prolongé. Les patients qui demeurent hospitalisés plus longtemps sont plus susceptibles d'être exposés au *C. difficile*, de recevoir des antibiotiques ou de subir des procédures qui peuvent accroître leur susceptibilité à la colonisation. Dans une étude, la durée de l'hospitalisation augmentait significativement avec la sévérité des maladies sous-jacentes mesurée par l'index de Horn ( $p = 0,008$ ) (Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohorte secondaire).

Dans l'étude de McFarland et al. (1990), le risque de développer une DACD était plus élevé chez les patients âgés de 41 à 60 ans ( $RR = 5,76$ ;  $IC\ 95\ \% = 1,23-26,99$ ), de 61 à 75 ans ( $RR = 9,56$ ;  $IC\ 95\ \% = 2,17-42,06$ ) et de plus de 75 ans ( $RR : 7,86$ ;  $IC\ 95\ \% = 1,80-34,41$ ) lorsque comparés aux patients de 18 à 40 ans (groupe de référence). Le risque de DACD était cinq fois plus élevé ( $RR = 5,18$ ;  $IC\ 95\ \% = 1,20-22,25$ ) chez les patients avec une maladie jugée extrêmement sévère (Horn de 4) que chez ceux avec une maladie légère (Horn de 1).

L'étude de Kyne, Sougioultzis, et al. (2002) s'est penchée plus particulièrement sur le rôle des maladies préexistantes dans la survenue de la DACD. La cohorte primaire avait été constituée en 1985 par un autre groupe de chercheurs (McFarland et al., 1990) et a été réétudiée en rétrospective. Trois cents patients sous antibiothérapie ont constitué cette cohorte; 26 (soit 9 %) d'entre eux ont développé une DACD. La proportion de patients avec

DACD augmentait selon la sévérité de la condition sous-jacente préexistante; aucun patient avec maladie légère n'a présenté de DACD comparativement à 5 % de ceux avec maladie modérée, 6 % de ceux avec maladie sévère et 14 % de ceux avec maladie extrêmement sévère ( $p = 0,003$ ). Les résultats des analyses univariées ont montré que l'âge élevé était associé à la DACD ( $p = 0,002$ ). L'âge et la sévérité de la condition sous-jacente étaient très hautement corrélés (68 % des patients de plus de 75 ans avaient un index de Horn<sup>4</sup> de 4) ( $p = 0,001$ ). L'analyse multivariée a montré que les patients avec maladie sous-jacente extrêmement sévère (index de Horn de 4) étaient près de 5 fois plus à risque de DACD (rapport de cotes de 4,8 (IC 95 % : 1,4-16,6).

Dans la cohorte secondaire de cette étude, près de 80 % de ceux qui ont développé la maladie avaient une maladie sévère ou extrêmement sévère à l'admission (index de Horn de 3 ou 4). Les résultats de l'analyse multivariée ont montré un rapport de cotes de 6,8 (IC 95 % : 2,4-19,4) pour une maladie sous-jacente sévère et de 17,6 (IC 95 % : 5,8-53,5) pour une maladie extrêmement sévère. Les auteurs ont conclu que la sévérité des comorbidités sous-jacentes documentées à l'admission était un facteur prédictif indépendant important de la DACD nosocomiale (Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohorte secondaire).

Dans l'étude cas-témoins de Dial et al. (2004), les patients avec insuffisance rénale préexistante et colonisation au SARM avaient des chances plus élevées de développer la maladie (respectivement, RC = 5,1; IC 95 % = 1,7-15,2 et RC = 7,8; IC 95 % = 2,3-26,0).

---

<sup>4</sup> L'index de Horn comporte 4 niveaux : I- léger (une seule maladie sous-jacente légère), II- modéré (une maladie plus sévère avec rétablissement prévu sans complication), III- sévère (une maladie majeure ou des complications ou plusieurs conditions nécessitant un traitement) et IV- extrêmement sévère (une maladie catastrophique qui peut mener au décès).

Dans l'étude de Muto et al. (2005), les analyses multivariées ont révélé une association statistiquement significative de la DACD avec l'âge (RC = 1,02; IC 95 % = 1,006-1,037), le diabète (RC = 2,1; IC 95 % = 1,2-3,6), la présence d'une greffe d'organe (RC = 5,8; IC 95 % = 2,3-14,6).

Dans l'étude de Pépin et al. (2005), le risque de développer la DACD augmentait avec l'âge (RR = 1,04; IC 95 % = 1,03-1,05;  $p < 0,001$ ). Dans les analyses univariées uniquement, le risque augmentait également de façon substantielle avec la valeur de l'index de Charlson. Pépin et al. ont relaté que l'effet de la sévérité des comorbidités, mesurée par l'index de Charlson, semblait être masqué par l'âge et la durée de séjour et que l'index n'était plus statistiquement significatif après ajustement pour ces deux variables confondantes dans les analyses multivariées. Selon ces auteurs, certaines études antérieures qui ont identifié les comorbidités comme un facteur de risque de DACD n'ont pas ajusté pour l'âge et la durée de séjour.

#### 2.2.4.6 Milieu de soins et durée de séjour

Dans l'étude de cohorte de Dial et al. (2004), les patients hospitalisés sur les unités de médecine étaient quatre fois plus à risque de développer la DACD que ceux des unités de chirurgie (RC = 4,1; IC 95 % = 2,3-7,3).

Dans les analyses univariées de l'étude de Pépin et al. (2005), le risque de développer la DACD était deux fois plus élevé chez les patients ayant séjourné aux soins intensifs (RR =

2,02; IC 95 % = 1,59-2,56;  $p < 0,001$ ). Une durée de séjour plus longue était également un facteur de risque de la DACD.

#### 2.2.4.7 Conclusion sur les résultats des études

Lorsque l'on compare les résultats des différentes études, on note que les facteurs de risque identifiés diffèrent beaucoup entre elles (voir tableau 2). En ce qui a trait à l'antibiothérapie, par exemple, les résultats sont parfois contradictoires. À la suite de cet examen de la littérature, on constate qu'il demeure une certaine confusion quant à l'importance des différents facteurs de la DACD. Il apparaît important de mieux comprendre ceux-ci afin d'orienter le mieux possible les mesures de prévention.

Tableau 2. Synthèse des principales variables ayant démontré une association statistiquement significative avec la DACD selon les études

	Aminoglycosides	Carbapénems	Céphalosporines 1 <sup>re</sup>	Céphalosporines 2 <sup>e</sup>	Céphalosporines 3 <sup>e</sup>	Céphalosporines 4 <sup>e</sup>	Clindamycine	Pénicillines avec IBL	Pénicillines sans IBL	Macrolides	Métronidazole	Quinolones- ciprofloxacine	Quinolones- respiratoires	Vancomycine	Nombre d'antibiotiques	Âge	Anti-ulcéreux-antiacides et anti-H2	Antiulcéreux – IPP	Comorbidités	Durée de séjour	Interventions médico-chir.	Milieu de soins
Gerding et al. (1986)	ns	-	ns	ns	-	-	U	-	ns	ns	ns	-	-	ns	U	ns	U	-	U	U	A	A
McFarland et al. (1990)	-	-	B+M†				-	B+M		-	-	-	-	M	-	B+M	ns	-	U+M	U	B	A
Thibault et al. (1991)	U	?	?	?	?	?	U	?	?	?	U	?	?	?	U+M	A	ns	-	ns	ns	U+M	A
Nath et al. (1994)	ns	-	-	U+M	U+M	-	U+M	-	ns	M	-	M	-	ns	U	A	U+M		A	ns	ns	A
Bliss et al. (1998)	U	?	?	?	U	?	?	?	?	?	ns	?	?	?	ns	A	ns	-	A	A	U+M	A
Zadik et Moore (1998)	ns	-	U	U	U	-	-	ns	ns	U	U	U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yip et al. (2001)	ns	-	U+M				U	ns		ns	-	U+M	-	-	-	A	U	ns	ns	A	ns	A
Kyne et al. (2002) cohorte 1 <sup>aire</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ns	U	-	-	U+M	-	ns	-
Kyne et al. (2002) cohorte 2 <sup>aire</sup>	U	-	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns	-	ns	ns		-	ns	ns	ns		U+M	-	U	-
McCusker et al. (2003)	?	?	ns				U	ns	?	?	?	U+M		?	-	ns	-	-	ns	A	-	A
Gaynes et al. (2004)	-	-	ns	-	ns	-	U+M	ns	-	ns	-	-	U+M	ns	U	ns	-	-	ns	ns	ns	ns
Dial et al. (2004) cohorte	?	?	ns			?	ns	?	ns	?	?	ns		ns	U+M	-	ns	U+M	-	-	-	U+M
Dial et al. (2004) cas-témoins	A														A	A	ns	U+M	U+M	-	-	A
Muto et al. (2005)	ns	ns	ns	ns	U+M	U	U+M	ns	ns	U	ns	ns	U+M	ns	-	M	U+M	U+M	U+M	A	-	A
Pépin et al. (2005)	U	U	U+M	U+M	U+M	-	U+M	U+M	U	U+M	U	U+M		U	-	U+M	U	U	U	U+M	U	U
Loo et al. (2005)	ns	ns	U+M			ns	U	ns	ns	ns	-	U+M		ns	U	A	ns	ns	A	A	U	A
			M	M	M							M	M									

A : critère d'appariement

B : Résultat statistiquement significatif en bivarié (ajusté pour l'âge)

M : Résultat statistiquement significatif en multivarié

U : Résultat statistiquement significatif en univarié

- : Variable non considérée

ns : Résultat non statistiquement significatif

? : Les auteurs ne précisent pas les antibiotiques qui ont été étudiés et ne présentent que certains résultats

† : Lorsque plusieurs cases sont fusionnées, cela indique que les analyses ont porté sur un regroupement de variables. Dans cet exemple, on comprend que les céphalosporines (toutes générations confondues) ont montré une association statistiquement significative avec la DACD dans les analyses multivariées seulement.

## 2.3 Aspects méthodologiques des études consultées

### 2.3.1 Généralités

L'étude de cohorte est un dispositif généralement robuste qui comporte plusieurs avantages; entre autres, la possibilité de suivre des patients de façon prospective permet d'étudier un nombre très important de variables. Cependant, tel que mentionné précédemment, à moins d'être en période d'éclosion, l'incidence de la DACD est assez faible. Une étude de cohorte menée dans ce contexte nécessite le suivi d'un nombre élevé de patients afin d'obtenir une puissance statistique satisfaisante. L'étude cas-témoins apparaît particulièrement indiquée lorsque la prévalence de la maladie est faible. Ce dispositif nécessite également moins de ressources (monétaires, humaines, de temps). Les études cas-témoins rétrospectives sont par contre limitées par l'information existante dans les sources de données utilisées. Elles sont généralement plus vulnérables aux biais que les études de cohorte (Rothman et Greenland, 1998). Entre autres, le choix des témoins est un enjeu crucial qui les rend particulièrement susceptibles de présenter des biais de sélection (Guyot et Barrett, 2001).

### 2.3.2 Études de cohorte

Parmi les études consultées, six études sont des cohortes; quatre sont de nature prospective (Bliss et al., 1998; Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohortes primaire et secondaire; McFarland et al., 1990) et deux sont de nature rétrospective (Dial et al., 2004-cohorte; Pépin et al., 2005). Plusieurs études ont été menées en contexte endémique (Bliss et al., 1998; Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohorte primaire; McFarland et al., 1990). Hormis l'étude de Pépin et al. (2005), le nombre de patients qui ont développé la DACD est inférieur à cent (Bliss et al., 1998; Dial et al., 2004-cohorte; Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohortes primaire et secondaire; McFarland et al., 1990), ce qui confère à ces études une puissance



relativement limitée. Une étude a utilisé des critères d'appariement (l'âge, le sexe, l'index de comorbidité, la durée de séjour avant l'entrée dans l'étude et l'unité) entre les patients qui recevaient et ceux qui ne recevaient pas d'alimentation entérale (Bliss et al., 1998). Dans trois études, l'administration d'une antibiothérapie était pré-requise à la participation (Dial et al., 2004-cohorte; Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohortes primaire et secondaire). Cela a son importance étant donné que le risque de développer la DACD sans avoir reçu d'antibiotique est très faible.

Certaines études ont considéré des variables particulièrement intéressantes, que ce soit dans leur dispositif (par exemple comme critère d'appariement), dans leurs analyses (comme facteur de confusion potentiel) ou comme facteur de risque potentiel (voir tableau 3). Quatre études ont considéré l'unité d'hospitalisation. Seulement une étude a considéré la période d'admission; vu les fluctuations saisonnières observées dans l'épidémiologie de la DACD, il apparaît judicieux de comparer des patients hospitalisés durant des périodes similaires de l'année. Deux études ont considéré la durée de séjour, ce qui a son intérêt puisque, tel que mentionné précédemment, le risque d'être exposé aux spores du *C. difficile* augmente avec la durée de séjour. Enfin, la moitié des études a considéré le nombre total d'antibiotiques reçus, mais aucune étude n'a considéré la durée totale de l'antibiothérapie administrée.

Deux études n'ont considéré que les facteurs de risque présents à l'admission (Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohortes primaire et secondaire). Deux études ont relevé les facteurs de risque pendant la période de suivi à l'hôpital (Bliss et al., 1998; Dial et al., 2004-cohorte). Ces études ont donc ignoré, entre autres, la médication administrée avant

l'hospitalisation. En plus de considérer les facteurs de risque présents pendant l'hospitalisation, une étude a relevé les facteurs présents dans les quatre semaines précédant l'hospitalisation (McFarland et al., 1990) et une autre a relevé ceux des deux mois précédant l'hospitalisation (Pépin et al., 2005).

Tableau 3. Variables considérées dans les études de cohorte

	Période d'admission	Service médical	Durée de séjour	Nombre total d'ATB	Durée totale de l'antibiothérapie
McFarland et al. (1990)		X	X		
Bliss et al. (1998)	X	X	X	X	
Kyne et al. 1 <sup>ère</sup> (2002)					
Kyne et al. 2 <sup>ème</sup> (2002)				X	
Dial et al. (2004)		X		X	
Pépin et al. (2005)		X			

### 2.3.3 Études cas-témoins

Neuf études cas-témoins ont été consultées. Contrairement aux études de cohorte, la plupart des études ont été réalisées en contexte d'éclosion (Gaynes et al., 2004; Gerding et al., 1986; Loo et al., 2005; Muto et al., 2005; Nath et al., 1994; Thibault et al., 1991). Le nombre de cas étudiés est généralement inférieur à cent, de même que le nombre de témoins (Dial et al., 2004-cas-témoins; Gaynes et al., 2004; McCusker et al., 2003; Nath et al., 1994; Thibault et al., 1991; Yip et al., 2001), quoique le nombre de cas et de témoins soient supérieurs à cent dans trois études (Gerding et al., 1986; Loo et al., 2005; Muto et al., 2005).

Dans une seule étude, les témoins ne sont pas appariés aux cas mais sélectionnés de façon aléatoire (Gaynes et al., 2004). Un appariement individuel selon certains critères est effectué dans la plupart des dispositifs (Gerding et al., 1986; Loo et al., 2005; McCusker et al., 2003; Muto et al., 2005; Nath et al., 1994; Thibault et al., 1991). Un assortiment en fréquence seulement apparaît dans une étude (Dial et al., 2004-cas-témoins). Les critères d'appariement utilisés sont diversifiés et incluent l'âge dans cinq études (Dial et al., 2004-cas-témoins; Loo et al., 2005; Nath et al., 1994; Thibault et al., 1991; Yip et al., 2001), le sexe dans deux études (Thibault et al., 1991; Yip et al., 2001), l'index de comorbidité dans une étude (Loo et al., 2005), la date ou période d'admission dans cinq études (Gerding et al., 1986; Loo et al., 2005; Muto et al., 2005; Thibault et al., 1991; Yip et al., 2001), l'unité de soins dans huit études (Dial et al., 2004-cas-témoins; Gerding et al., 1986; Loo et al., 2005; McCusker et al., 2003; Muto et al., 2005; Nath et al., 1994; Thibault et al., 1991; Yip et al., 2001), la durée de séjour dans quatre études (Loo et al., 2005; McCusker et al., 2003; Muto et al., 2005; Yip et al., 2001), le diagnostic ou le type d'intervention chirurgicale effectuée dans trois études (Gerding et al., 1986; Nath et al., 1994; Thibault et al., 1991), la classe et le nombre d'antibiotiques reçus dans une étude (Dial et al., 2004-cas-témoins).

Que ce soit dans leur dispositif, dans leurs analyses ou comme facteur de risque potentiel, une majorité d'études ont considéré l'unité d'hospitalisation et la durée de séjour (voir tableau 4). Cinq études ont considéré la période d'admission, le même nombre d'études a considéré le nombre total d'antibiotiques reçus. Aucune étude n'a considéré la durée totale de l'antibiothérapie administrée.

Pour ce qui est de la période sur laquelle les facteurs de risque ont été relevés, elle est de deux semaines dans une étude (Gerding et al., 1986), de quatre semaines à trente jours dans trois études (Dial et al., 2004-cas-témoins; Gaynes et al., 2004; Muto et al., 2005) et de six semaines dans quatre études (Loo et al., 2005; McCusker et al., 2003; Nath et al., 1994; Yip et al., 2001). Dans une étude, les facteurs de risque ont été relevés du début de l'hospitalisation au diagnostic (pour les cas) ou pendant toute l'hospitalisation (pour les témoins) (Thibault et al., 1991).

Six auteurs ont mentionné la proportion de cas et de témoins ayant reçu au moins un antibiotique. L'étude de Dial et al. (2004) se démarque puisque cette proportion est de 100% dans les deux groupes. Dans cinq études, on note que les cas ont reçu des antibiotiques dans des proportions de 100%, 92%, 100%, 100% et 88% alors que les témoins n'en ont reçu que dans des proportions de 54%, 82%, 60%, 63% et 46%, respectivement (Gaynes et al., 2004; Gerding et al., 1986; Loo et al., 2005; McCusker et al., 2003; Nath et al., 1994). La prise d'antibiotique étant reconnue comme un facteur de risque majeur, il s'agit là d'une limite importante de ces études.

Enfin, seule l'étude de Gaynes et al. (2004) a tenté de préciser le rôle de l'environnement et de la transmission de patient à patient, en considérant le fait d'être hospitalisé dans une chambre adjacente à celle d'un cas.

Tableau 4. Variables considérées dans les études cas-témoins

	Période d'admission	Service médical	Durée de séjour	Nombre total d'ATB	Durée totale de l'antibiothérapie
Gerding et al. (1986)	X	X	X		
Thibault et al. (1991)	X	X	X	X	
Nath et al. (1994)		X	X	X	
Yip et al. (2001)	X	X	X		
McCusker et al. (2003)		X	X		
Gaynes et al. (2004)		X	X	X	
Dial et al. (2004)		X		X	
Muto et al. (2005)	X	X	X		
Loo et al. (2005)	X	X	X	X	

#### 2.3.4 Étude descriptive transversale

L'étude de Zadik et Moore (1998) est une étude descriptive transversale. Elle a été menée en contexte d'éclosion et a porté sur 86 sujets avec DACD sans aucun groupe de comparaison. Cette étude comporte des limites importantes, puisque les seuls facteurs de risque considérés sont les antibiotiques et que les analyses ne sont pas contrôlées en fonction de variables de confusion potentielles. La période d'admission, le service médical, la durée de séjour, le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie n'ont pas été pris en compte dans cette étude.

## **Chapitre 3**

### **3. Cadre opératoire**

#### **3.1 Question de recherche**

L'étude vise à répondre à la question suivante : Quelle est l'importance relative des différents facteurs de risque dans la survenue de la DACD nosocomiale, incluant les maladies sous-jacentes et l'antibiothérapie?

#### **3.2 Objectifs de recherche**

##### **3.2.1 Objectif général**

Déterminer l'importance des facteurs de risque suivants dans la survenue de la DACD nosocomiale :

- Les caractéristiques du patient
- Les interventions auprès du patient
- Le milieu de soins

##### **3.2.2 Objectifs spécifiques**

1) Dans le contexte de l'éclosion qui a eu lieu à l'Hôpital Charles LeMoine en 2004, déterminer si certaines classes d'antibiotiques sont associées à un risque accru de DACD.

2) Décrire comment l'inclusion de certaines variables sommatives du traitement (le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie) peut influencer l'association des classes d'antibiotiques à la DACD.

### 3.3 Hypothèses de recherche

Les objectifs spécifiques énoncés à la section précédente sont associés aux hypothèses suivantes :

- 1) Certaines classes d'antibiotiques sont associées à un risque plus élevé de DACD.
- 2) L'inclusion de variables sommatives du traitement (le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie) va modifier l'association de certaines classes d'antibiotiques avec la DACD.

## **Chapitre 4**

### **4. Aspects méthodologiques**

#### **4.1 Population à l'étude et échantillon**

La population cible est constituée des patients des Centres hospitaliers de soins aigus au Québec. La population accessible est constituée des patients hospitalisés à l'HCLM sur une période de 12 mois (du 11 janvier 2004 au 9 janvier 2005). Puisque tous les cas recensés sur la période à l'étude seront inclus, l'étude utilise un échantillon exhaustif de cas avec appariement stratégique de témoins.

#### **4.2 Dispositif de recherche**

Un dispositif cas-témoins a été choisi pour plusieurs raisons. Premièrement, les données de surveillance de l'année 2004 sont accessibles et identifient les cas de DACD. Les données colligées dans les banques de surveillance étant cependant incomplètes, il est nécessaire d'examiner chacun des dossiers afin de relever les facteurs de risque pertinents, ce qui exige des ressources humaines considérables et limite, jusqu'à un certain point, le nombre de dossiers qui peuvent être revus. Aussi, comme l'incidence de DACD est relativement faible (environ de 2 %), un dispositif cas-témoins apparaît adéquat. Une étude de cohorte prospective aurait bien sûr été intéressante, mais aurait été beaucoup plus longue à réaliser, aurait nécessité davantage de ressources et n'étudierait pas le sommet épidémique de l'éclosion. Puisqu'une diffusion prompte des résultats de surveillance est souhaitée dans le contexte de l'éclosion sévère qui sévit actuellement au Québec et dans la mesure où cette



étude est susceptible d'apporter des éléments nouveaux quant aux facteurs de risque de la DACD, le choix du dispositif cas-témoins rétrospectif apparaît justifié.

La période à l'étude s'échelonne sur 13 périodes administratives, soit du 11 janvier 2004 au 9 janvier 2005. Est défini comme un cas tout patient adulte hospitalisé à l'HCLM pendant la période à l'étude 1) ayant présenté soit une diarrhée, avec un minimum de 3 selles liquides ou semi-formées par jour pendant plus de 24 heures, soit un mégacôlon toxique avec confirmation de la présence de toxine de *C. difficile* (A ou B) par le laboratoire dans l'une ou l'autre des présentations cliniques ou encore 2) ayant eu un diagnostic de pseudomembranes lors d'une sigmoïdoscopie ou d'une colonoscopie ou un diagnostic histo-pathologique de colite à *C. difficile* et 3) se manifestant au moins 72 heures après son admission jusque dans les quatre semaines ayant suivi le congé. Est exclu un patient asymptomatique avec présence de toxine de *C. difficile* ou un patient présentant une rechute, soit la réapparition des symptômes moins de huit semaines après la fin du traitement (Fortin, Frenette, Gingras, Gourdeau, et Hubert pour l'INSPQ., 2005).

La définition de témoin comprend tout patient adulte hospitalisé à l'HCLM au cours de la même période et ayant reçu au moins 1 antibiotique; est exclu tout patient décédé dans les 72 heures ayant suivi son arrivée à l'hôpital. Dans les études consultées, une grande majorité de cas avaient reçu une antibiothérapie; il semblait donc logique de restreindre la sélection des témoins à ceux en ayant également reçu une.

Le dispositif initial prévoyait deux groupes de témoins appariés aux cas dans un rapport de 1 pour 1 selon des critères différents et complémentaires. Dans le premier groupe, les témoins devaient être appariés aux cas selon la période administrative, le service médical et la durée de séjour. Dans le second groupe, les témoins devaient être appariés aux cas selon la période administrative, l'âge et le diagnostic infectieux. Cependant, à cause des limites imposées par la banque Med-Écho (des diagnostics similaires, par exemple cystite et infection urinaire, peuvent avoir des codes différents et un même code peut regrouper plusieurs pathologies, par exemple neutropénie fébrile et autres types de neutropénie), l'appariement selon le diagnostic infectieux a été abandonné pour des raisons de faisabilité. Le dispositif retenu prévoit un appariement de 2 témoins par cas selon les 3 critères suivants : la période administrative, le service médical et la durée de séjour (voir tableau 5).

Tableau 5. Justification du choix des critères d'appariement

Critère	Justification
Période administrative <sup>5</sup>	L'incidence de la DACD varie selon la période de l'année. Au Québec, cette incidence est plus élevée en saison hivernale.
Service médical <sup>6</sup>	Les patients hospitalisés dans un même service sont souvent situés dans les mêmes unités de soins, ce qui permet de prendre en compte le rôle du milieu de soins. Ils sont également susceptibles de présenter un profil clinique similaire en ce qui concerne le diagnostic d'admission et les comorbidités sous-jacentes.
Durée de séjour <sup>7</sup>	Théoriquement, plus la durée de séjour est longue, plus le risque d'être exposé au <i>C. difficile</i> et de développer la DACD augmente.

<sup>5</sup> Pour les cas, il s'agit de la période administrative au moment du diagnostic et pour les témoins, il s'agit de la période au congé.

<sup>6</sup> Pour les cas, il s'agit du service médical au moment du diagnostic, alors que pour les témoins, il s'agit d'un des services où a séjourné le patient pendant son hospitalisation.

### 4.3 Définitions des variables

Dans cette étude, la variable dépendante est l'apparition ou non de DACD (variable nominale dichotomique). Les variables indépendantes peuvent être groupées en variables reliées aux caractéristiques intrinsèques du patient (par exemple, l'âge, le sexe, les maladies sous-jacentes, le statut SARM), reliées aux interventions auprès du patient (par exemple, les procédures médico-chirurgicales, les antibiotiques, la médication antiulcéreuse, la chimiothérapie et la corticothérapie) et reliées au milieu de soins (par exemple, le séjour aux soins intensifs).

### 4.4 Choix des instruments

#### 4.4.1 Grille de collecte

Une grille de collecte de données pour les cas de DACD avait été constituée à l'hiver 2004 dans un but de surveillance. Cette grille a été revue en fonction des objectifs de la présente étude et des éléments y ont été ajoutés. Dans un souci d'exhaustivité, des grilles similaires élaborées par Dre Vivian Loo et Dr Jacques Pépin ont été consultées pour comparaison. La grille a été pré-testée avec cinq dossiers.

Il s'agit donc d'un instrument de collecte standardisé qui comporte une cinquantaine d'items répartis sur 6 pages et qui recueille des données concernant les caractéristiques démographiques du patient (âge, sexe, provenance lors de l'arrivée à l'hôpital) et les facteurs

---

<sup>7</sup> La durée de séjour est en fait la durée de séjour à risque de DACD, ce qui correspond à l'intervalle de temps

de risque. Pour les cas, les facteurs de risque relevés devaient précéder le diagnostic; pour les témoins, ces facteurs devaient précéder le congé. Les unités parcourues en cours d'hospitalisation, les conditions sous-jacentes, le statut SARM, les interventions médicamenteuses (antibiotiques et médicaments antiulcéreux des 42 derniers jours<sup>8</sup>; chimiothérapie et corticothérapie des 30 derniers jours) et médico-chirurgicales (chirurgies, endoscopies et alimentation entérale des 30 derniers jours) ont été relevées. Des sections concernent également la présentation clinique de la DACD, le traitement administré et l'évolution clinique, mais ne font pas l'objet de la présente étude (voir les grilles à l'annexe B).

#### 4.4.2 Tests de laboratoire et examens diagnostiques

Deux tests de laboratoire ont été utilisés pour confirmer la présence du *C. difficile* dans les selles. Dans un premier temps, le test rapide TRIAGE<sup>®</sup> micro (Biosite) a été utilisé pour tous les spécimens. Ce test combine la recherche de deux éléments, l'antigène glutamate déshydrogénase (GDH) du *C. difficile* et la toxine A, par la méthode ELISA. Lorsque ces deux éléments sont détectés, le test est considéré comme positif, et inversement lorsqu'aucun des éléments n'est détecté, le test est considéré comme négatif. Lorsque seulement un ou l'autre des éléments est détecté, le spécimen est soumis à la recherche de la cytotoxine B en culture cellulaire pour confirmation. Une étude menée à l'HCLM a comparé, pour 119 spécimens, les résultats obtenus aux tests TRIAGE<sup>®</sup> micro et de détection de la cytotoxine B en culture cellulaire. La détection de l'antigène GDH a montré une sensibilité de 97 % et une

---

entre l'admission et le diagnostic pour les cas et entre l'admission et le congé pour les témoins.

<sup>8</sup> Précédant le diagnostic (cas) ou le congé (témoins).

spécificité de 87 %. La détection de la toxine A a montré une sensibilité de 76 % et une spécificité de 100 %. La détection combinée de ces deux éléments assure ainsi une grande sensibilité et spécificité. De plus, le test TRIAGE<sup>®</sup> micro comporte l'immense avantage de produire un résultat en 15 minutes environ (Frenette et D'Abramo, 2004).

Utilisé pour la confirmation des résultats discordants au test TRIAGE<sup>®</sup> micro (environ 12-15 % des résultats) (Frenette et D'Abramo, 2004), le test de détection de la cytotoxine B en culture cellulaire est doté d'une sensibilité de 80-90 % et d'une spécificité 99-100 % (Poutanen et Simor, 2004). Les résultats du test sont disponibles en 24 à 48 heures (Comité sur les infections nosocomiales du Québec pour l'INSPQ, 2005).

Le diagnostic peut également être effectué par la visualisation de pseudomembranes typiques en endoscopie recto-colique, avec ou sans confirmation par une biopsie. La sigmoïdoscopie est particulièrement utile dans les circonstances suivantes : un diagnostic rapide est nécessaire en l'absence d'autres options, le patient est en iléus (il n'a pas de selles), d'autres étiologies diagnostiques sont envisagées, la recherche de toxine est négative et le diagnostic est fortement suspecté (Comité sur les infections nosocomiales du Québec pour l'INSPQ, 2005).

#### 4.4.3 Index de comorbidité

Une comorbidité est définie comme toute entité additionnelle distincte qui est présente ou est susceptible de survenir au cours de l'évolution clinique d'un patient qui a la maladie à l'étude (Feinstein, 1970).

Dans le cadre de la présente étude, l'index de comorbidité de Charlson a été choisi comme principale échelle de mesure de comorbidité. Développé en 1987, cet index évalue 19 maladies qui sont pondérées sur la base de leur association avec la mortalité (Charlson, Pompei, Ales; et MacKenzie, 1987) (voir annexe B). Il s'agit de l'index de comorbidité le plus étudié dans la littérature (de Groot, Beckerman, Lankhorst, et Bouter, 2003). Selon un article de revue récent, cet index dispose d'une bonne fidélité test-retest (coefficient de corrélation  $> 0,75$ ) de même qu'une fidélité inter-juges jugée modérée à bonne (coefficient de corrélation intra-classe  $> 0,75$ ). Cet index a une validité de critère concomitante modérée (coefficient de corrélation  $> 0,40$  lors de 4 comparaisons sur 6), une validité de critère prédictive démontrée (relations significatives entre l'index et des issues comme la mortalité, l'incapacité, la réadmission et la durée de séjour) ainsi qu'une certaine validité de construit (corrélation avec différentes variables dans le sens anticipé) (de Groot et al., 2003). Parmi les articles consultés portant sur les facteurs de risque de DACD, quatre études ont utilisé l'index de Charlson (Dial et al., 2004-cas-témoins; Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohorte secondaire; Loo et al., 2005; Pépin et al., 2005).

#### 4.5 Déroulement de l'étude et collecte des données

À partir de la grille élaborée en 2004 à des fins de surveillance, 117 cas de DACD ont été revus, à l'été 2004, par deux étudiantes en pharmacie. La grille de collecte a été modifiée aux fins de la présente étude à l'hiver 2005. Les données qui avaient été recueillies en 2004 ont été validées pour 10 % des dossiers et la collecte a été complétée pour tous les dossiers en fonction des modifications apportées à la grille. Au printemps, à l'été et à l'automne 2005, les dossiers des cas de la fin de l'année 2004 et ceux de l'ensemble des témoins ont été revus

par deux autres étudiants en pharmacie et la candidate à la maîtrise. La saisie des données de 5 % des dossiers a été validée. À partir de la base de données informatisée, certaines variables-clé (par exemple, cancer digestif, malnutrition) ont été validées. L'analyse des résultats a été faite à l'hiver 2006.

Dans le cadre de cette étude, plusieurs sources de données ont été utilisées. Les données de surveillance du comité de Prévention des Infections de l'HCLM ont été consultées pour permettre l'identification des cas survenus pendant la période étudiée. La banque de données Med Écho a été utilisée par l'archiviste pour identifier les témoins qui correspondaient aux critères d'appariement choisis. Les dossiers hospitaliers des cas et des témoins sélectionnés ont été systématiquement revus afin de relever les caractéristiques sociodémographiques et les facteurs de risque (notes de l'urgence, notes de consultation, notes d'admission, notes d'évolution, notes infirmières, notes de suivi en externe, feuilles d'ordonnances médicamenteuses et non médicamenteuses et feuilles sommaires). Le logiciel Médi-solution a été utilisé pour valider quelques résultats de laboratoire. Le logiciel Logibec a été consulté pour dresser l'historique des chambres occupées pendant le séjour hospitalier.

#### 4.6 Analyse des données

Les antibiotiques ont été regroupés en classes d'antibiotiques (par exemple, céphalosporines de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération) sur lesquelles ont porté les analyses (voir annexe C pour les regroupements). Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS 9.1.

Dans un premier temps, des données descriptives (fréquences, moyennes...) sont présentées. Puis des analyses univariées ont été réalisées afin d'étudier les caractéristiques

démographiques et cliniques de départ des deux groupes (pour repérer un biais potentiel de sélection ou de confusion qui serait considéré dans les ajustements multivariés). D'autres analyses univariées ont porté sur l'étude proprement dite des facteurs de risque. Au total, 72 variables (dont 20 classes d'antibiotiques considérées en présence/absence et en durée, pour un total de 40 variables) ont été incluses dans les analyses univariées. Les analyses univariées ont été effectuées par régression logistique conditionnelle en considérant l'appariement cas-témoins défini plus tôt. À la suite des analyses univariées, seules les variables avec une valeur  $p \leq 0,2$  ont été introduites selon le mode d'entrée des variables «stepwise» dans les analyses multivariées.

Les analyses multivariées ont été réalisées par régression logistique conditionnelle : c'est l'analyse de régression logistique adaptée pour l'appariement cas-témoins (1 : 2). Elle permet d'étudier plus d'un facteur de risque en tenant compte des variables de confusion. Les analyses ont été ajustées en tenant compte des facteurs de confusion potentiels suivants : l'âge, le sexe, la durée de séjour<sup>9</sup> et l'index de Charlson.

Quatre analyses multivariées ont été planifiées (voir figure 4). Une première distinction dans les analyses permettait de considérer les classes d'antibiotiques, soit en présence/absence, soit en durée d'administration. Une seconde distinction permettait de considérer ou non la présence de variables sommatives : le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie (voir tableau 6 et exemple à l'annexe E). Selon les modèles multivariés, 23 variables (MV 1), 25 variables (MV 2), 20 variables (MV 3) et 22 variables (MV 4) ont été incluses dans les analyses.



Figure 4. Plan des analyses multivariées

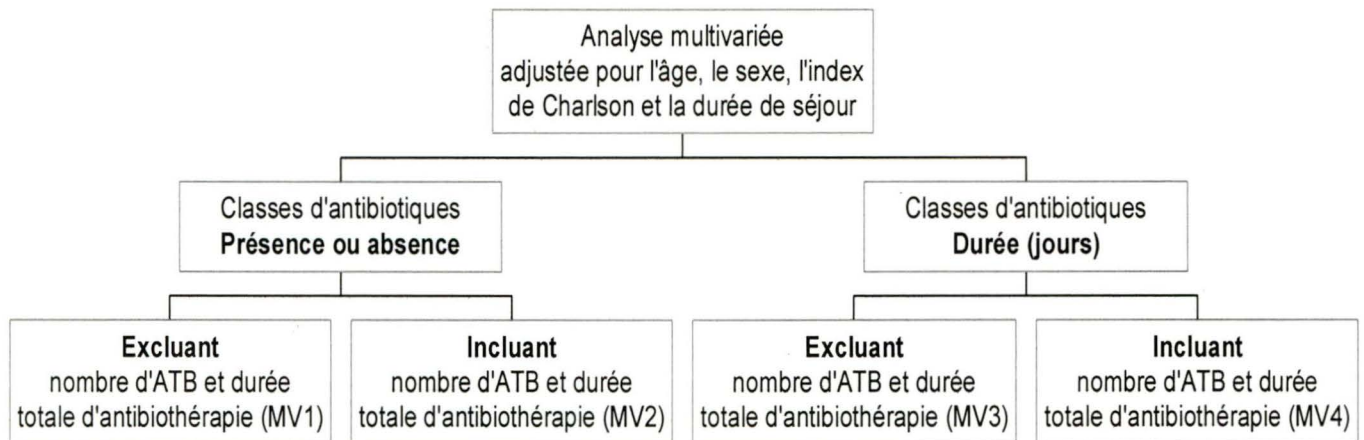


Tableau 6. Définition des variables étudiées et justification de leur choix

Variable	Définition	Justification du choix de cette variable
Classes d'antibiotiques (présence ou absence)	Présence ou absence de chacune des classes d'antibiotiques	Il s'agit de l'approche conventionnelle la plus retrouvée dans la littérature. Chaque classe d'antibiotiques constitue une variable qualitative dichotomique (oui/non).
Classes d'antibiotiques (durée en jours)	Durée de chacune des classes individuelles d'antibiotiques	Un même antibiotique donné sur une courte période, par exemple 1 jour, peut avoir un effet différent si donné sur une plus longue période, par exemple 28 jours. Chaque classe d'antibiotiques constitue une variable quantitative continue.
Nombre total d'antibiotiques	Nombre total d'antibiotiques différents prescrits à un patient	La plupart des patients reçoivent plus d'un antibiotique.
Durée totale de l'antibiothérapie	Nombre de jours entre le début du 1 <sup>er</sup> antibiotique et la fin du dernier antibiotique auquel on soustrait le nombre de jours sans antibiothérapie durant cette période	Cette période apparaît comme un <i>proxy</i> de la période de vulnérabilité totale due à l'antibiothérapie.

<sup>9</sup> De l'admission au diagnostic (cas) ou au congé (témoins)

Un seuil alpha ( $\alpha$ ) de 0,05 a été fixé afin de considérer une association significative entre un facteur de risque potentiel et le statut de cas ou témoin. L'analyse de puissance en analyse univariée (test de McNemar pour une étude cas-témoins avec appariement) révèle qu'avec une prévalence du facteur de risque de 50 %, on peut détecter, avec une puissance de 80 %, un rapport de cotes aussi petit que 1,3. Avec une prévalence du facteur de risque de 10 %, on peut détecter, avec la même puissance, un rapport de cotes de 2,0 (Lachin, 2000).

#### 4.7 Considérations éthiques

Les données qui ont été colligées pour les cas sont pour la plupart les mêmes que celles qui étaient utilisées à des fins de surveillance. Aucun consentement n'est requis des sujets à l'étude. Aucun test supplémentaire n'est exigé des sujets.

Aucun bénéfice individuel immédiat n'est escompté pour le patient qui est inclus dans l'étude. Après l'étude, dans le cas d'une réhospitalisation, le sujet pourrait bénéficier des mesures de prévention accrues suscitées par l'étude. La participation à l'étude ne comporte pas de risque non plus, outre les risques de bris à la confidentialité pour lesquels des précautions ont été prises.

Les données sont initialement acquises, saisies et gérées à l'HCLM (Epi Info version 6.04 d) et incluent le numéro du dossier patient de l'hôpital. Cette base d'acquisition de données est accessible par un mot de passe par le chercheur principal, l'étudiante à la maîtrise, les pharmaciens et la secrétaire, tous employés de l'HCLM. Avant d'être transmise pour les analyses aux sites de travail de l'étudiante et d'un membre de l'équipe, la base de données

qui contient le numéro du dossier patient et toute autre information nominative a été séparée en deux : la base de liaison et la base d'analyse avec une clé d'identification dénominalisée commune. Cette clé dénominalisée a été conservée dans la base pour les analyses et dans la base de liaison. La base de liaison a été encryptée et est conservée pour référence ultérieure à l'HCLM.

Ce projet de recherche a reçu l'approbation du comité d'éthique de la recherche de l'hôpital Charles LeMoyne en avril 2005 (voir annexe D).

## Chapitre 5

### 5. Résultats

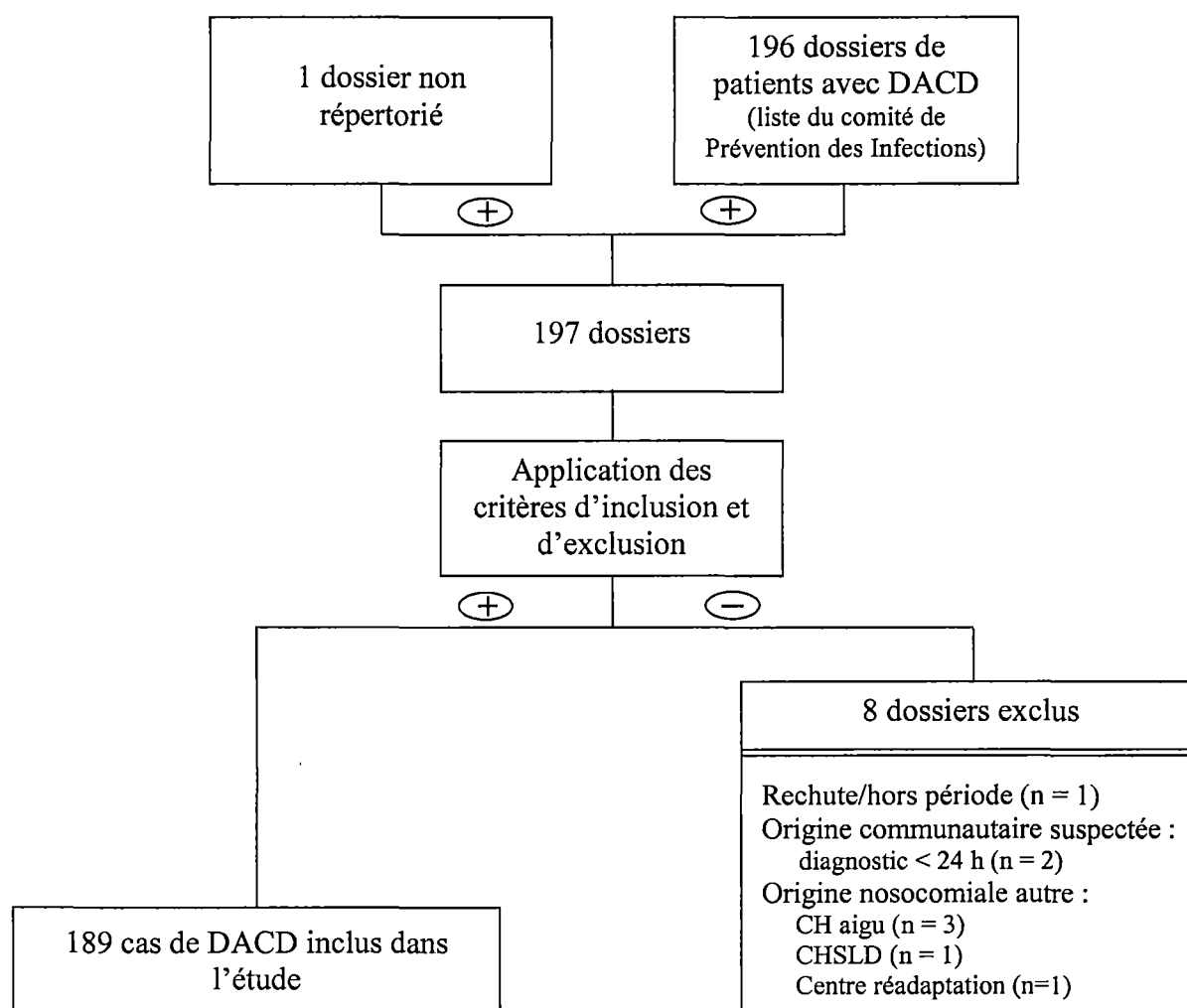
Les résultats du processus de sélection des dossiers seront d'abord présentés, suivis des données descriptives. Seront ensuite exposés les résultats des analyses univariées; une plus grande emphase sera mise sur les résultats statistiquement significatifs (voir annexe F pour l'ensemble des résultats des analyses univariées). Enfin, les résultats des analyses multivariées seront présentés, avant de conclure par une courte section portant sur les corrélations effectuées entre les variables indépendantes.

#### 5.1 Résultats du processus de sélection des dossiers étudiés

La liste de départ fournie par le comité de prévention des infections comportait 196 cas de DACD recensés entre le 11 janvier 2004 et le 9 janvier 2005. Après un examen attentif des dossiers, 8 d'entre eux ont été exclus. Dans un de ces dossiers, l'épisode de DACD consistait en une rechute et en remontant au diagnostic initial, celui-ci se situait en dehors de la période à l'étude. Dans deux dossiers, les patients provenaient de leur domicile et avaient développé des symptômes dans les 24 heures ayant suivi leur arrivée à l'hôpital; ils ont été considérés comme des cas d'origine communautaire. Enfin cinq dossiers ont été exclus parce que les patients provenaient directement d'un autre milieu de soins et qu'ils avaient séjourné moins de 72 heures à l'HCLM avant de développer des symptômes. Bien qu'il s'agisse là de cas nosocomiaux, il est probable qu'ils n'aient pas contracté le *C. difficile* à l'HCLM (voir figure 5).

Parmi les dossiers de témoins potentiels qui ont été revus, un patient avait présenté un épisode de DACD nosocomiale à l'HCLM et a donc été considéré comme un cas. Ce patient avait pourtant subi des tests diagnostiques à l'HCLM. Les raisons qui expliquent que ce cas n'était pas répertorié sur la liste de départ sont inconnues. Environ le tiers des dossiers de témoins sélectionnés par l'archiviste ont du être rejetés car les patients n'avaient pas reçu d'antibiotique. L'étude a finalement porté sur 189 cas et 378 témoins appariés.

Figure 5. Organigramme de sélection des cas étudiés



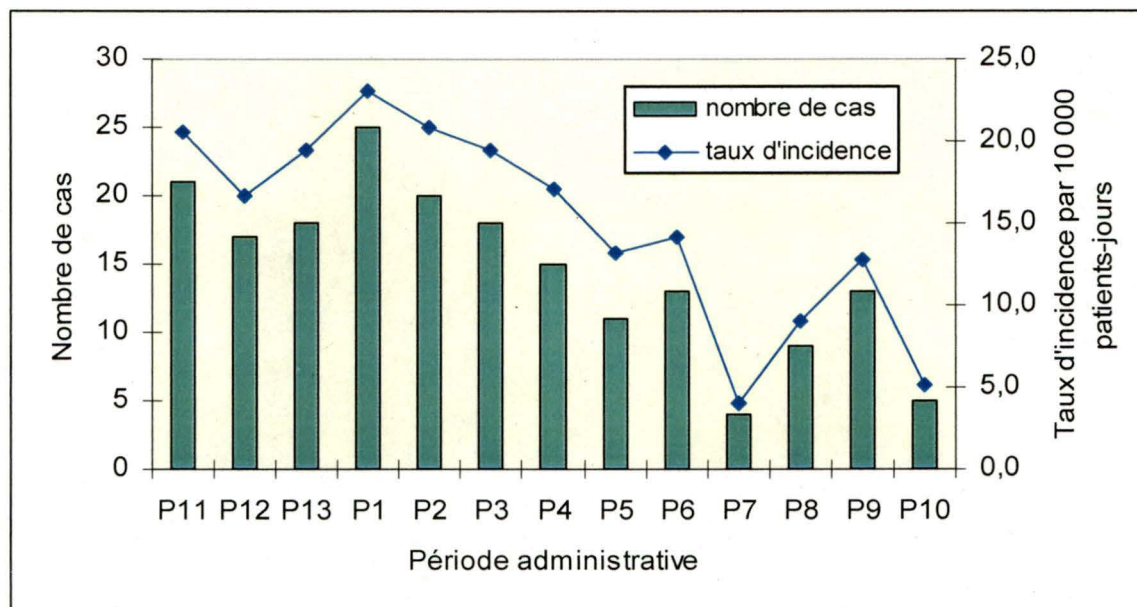
En ce qui concerne la qualité de l'appariement selon les critères de départ, notons que l'appariement des témoins aux cas selon le service médical est parfait (100%). Il n'y a pas de différence significative quant à la durée de séjour des cas (avant le diagnostic) et celle des témoins (avant le congé). Pour ce qui est de l'appariement selon la période administrative, notons que 362 témoins (96%) sont parfaitement appariés au cas correspondant. Faute de disponibilité de témoins remplissant l'ensemble des critères, 16 témoins n'ont pas été parfaitement appariés : 15 témoins ont un écart de 1 période avec le cas correspondant et 1 témoin a un écart de 2 périodes.

## 5.2 Données descriptives concernant les cas

Une majorité de cas de DACD nosocomiale, soit 119 sur 189 (63%), sont survenus entre le 9 janvier et le 26 juin 2004 (périodes 11 à 13 et 1 à 3). Un maximum de 25 cas ont été répertoriés en avril (période 1) et un minimum de 4 cas ont été répertoriés entre la mi-septembre et la mi-octobre (période 7).

Alors que le taux d'incidence de la DACD était de 8,6 cas /10 000 patients-jours en 2002-2003 (figure 1), ce taux a augmenté de façon importante dès le début de l'année 2004. Le taux d'incidence a atteint un maximum de 23,0 cas/10 000 patients-jours en avril (période 1), pour ensuite diminuer et atteindre un minimum de 4,0 cas/10 000 patients-jours entre la mi-septembre et la mi-octobre (période 7) (voir figure 6). On remarque que l'éclosion a été importante et s'est échelonnée sur plusieurs mois, avec un taux d'incidence toujours supérieur à 10/10 000 patients-jours jusqu'à la mi-septembre 2004.

Figure 6. Nombre de cas et taux d'incidence de la DACD à l'HCLM du 11 janvier 2004 au 09 janvier 2005



### 5.3 Données descriptives concernant les cas et les témoins

#### 5.3.1 Caractéristiques socio-démographiques des sujets

Tous groupes confondus, 52 % des sujets sont des femmes et l'âge médian est de 70 ans (Q1 = 57 ans et Q3 = 79 ans). La valeur moyenne de l'index de Charlson à l'admission est de 3,0 (écart-type = 2,6) (voir tableau 7 pour les détails). En regardant de plus près le portrait des comorbidités, on constate que les sujets de l'étude ont une prévalence relativement élevée de maladies sous-jacentes : 29 % des sujets présentent une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), 29 % ont un cancer ou ont été traités récemment pour cancer, 21 % sont atteints de diabète et 20 % ont une histoire d'infarctus (voir figure 7).

Tableau 7. Tableau résumé des caractéristiques de base des cas et des témoins.

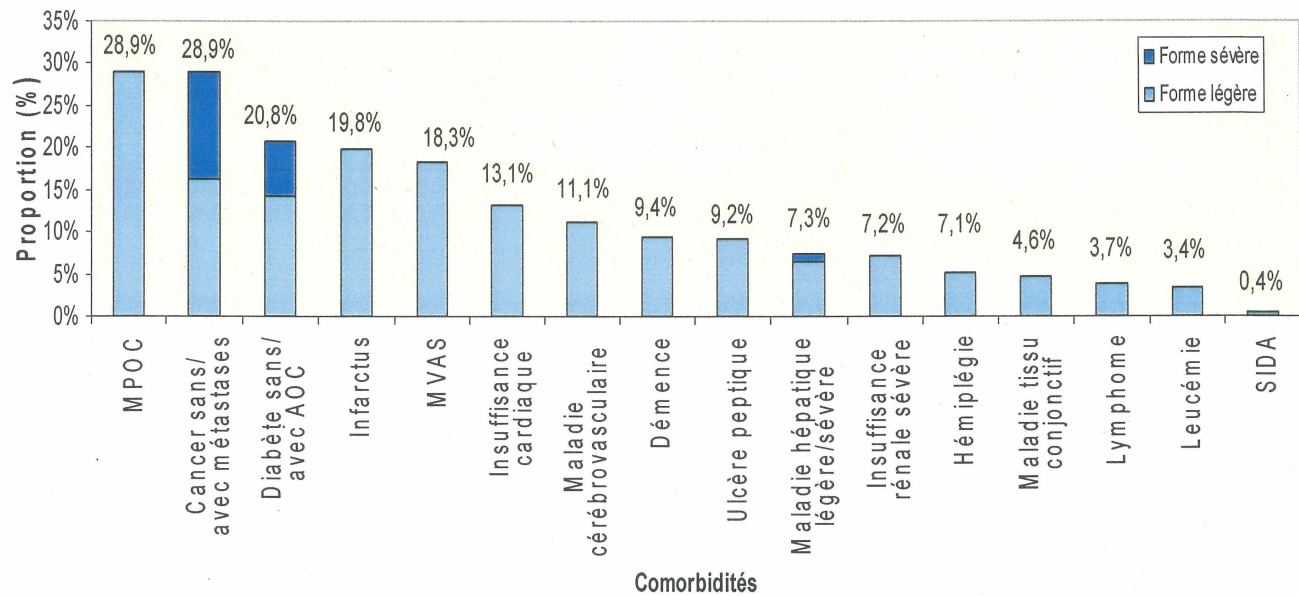
	Cas N = 189	Témoins N = 378
	N (%)	N (%)
Sexe		
Féminin	98 (51,9 %)	197 (52,1 %)
Masculin	91 (48,1 %)	181 (47,9 %)
Âge		
18-44 ans	17 (9,0 %)	38 (10,0 %)
45-64 ans	54 (28,6 %)	114 (30,2 %)
65-74 ans	36 (19,0 %)	93 (24,6 %)
75-84 ans	50 (26,5 %)	91 (24,1 %)
≥ 85 ans	32 (16,9 %)	42 (11,1 %)
Charlson		
0	22 (11,6 %)	71 (18,8 %)
1-2	71 (37,6 %)	136 (36,0 %)
3-4	55 (29,1 %)	79 (20,9 %)
≥ 5	41 (21,7 %)	92 (24,3 %)
Durée de séjour <sup>1</sup>		
≤ 6 jours	35 (18,5 %)	73 (19,3 %)
7-13 jours	44 (23,3 %)	98 (25,9 %)
14-20 jours	38 (20,1 %)	69 (18,3 %)
21-27 jours	23 (12,2 %)	45 (11,9 %)
≥ 28 jours	49 (25,9 %)	93 (24,6 %)

1. Durée de séjour avant le diagnostic (cas) ou le congé (témoins)

À leur arrivée à l'hôpital, la grande majorité des patients, soit 92%, provenaient de leur domicile. Ce groupe de patients a un profil relativement hétérogène; certains vivaient dans des maisons ou des appartements, d'autres habitaient des résidences privées pour personnes plus ou moins autonomes. Par ailleurs, 5 % des sujets provenaient d'un autre CH de soins aigus et 3 % provenaient d'un CHSLD.



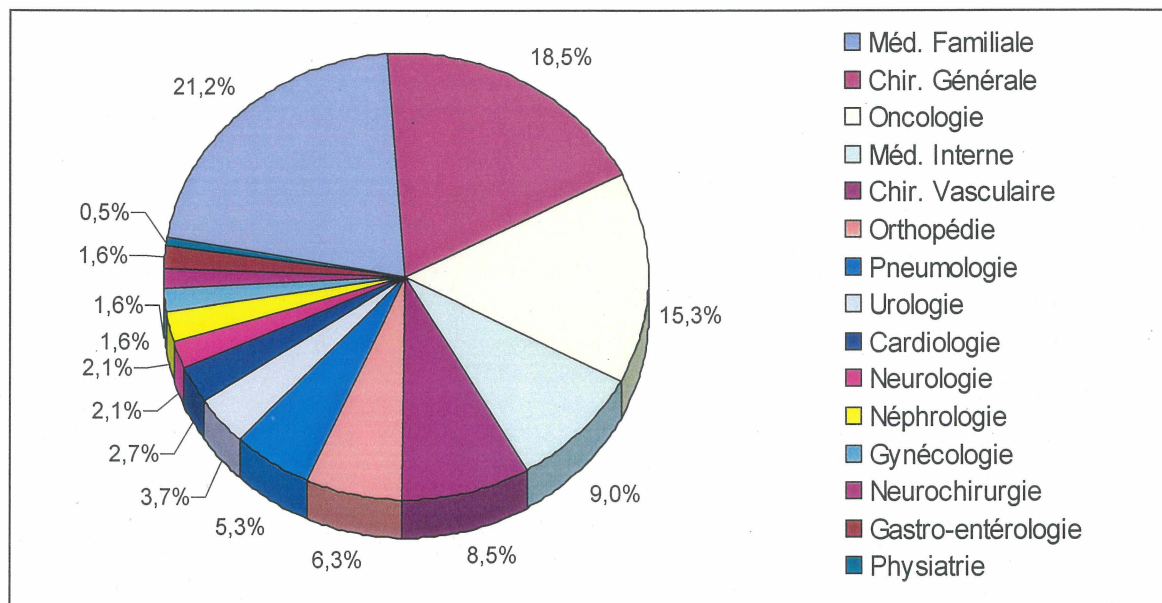
Figure 7. Portrait des comorbidités des sujets



### 5.3.2 Caractéristiques du séjour

Les patients ont séjourné en moyenne 21,0 jours (écart-type = 18,4 jours) à l'hôpital avant de recevoir le diagnostic de DACD (cas) ou d'être congédiés (témoins). Les trois services médicaux où ont été le plus fréquemment hospitalisés les sujets sont la médecine familiale (21,2 % des sujets) la chirurgie générale (18,5 %) et l'oncologie (15 %) (voir figure 8).

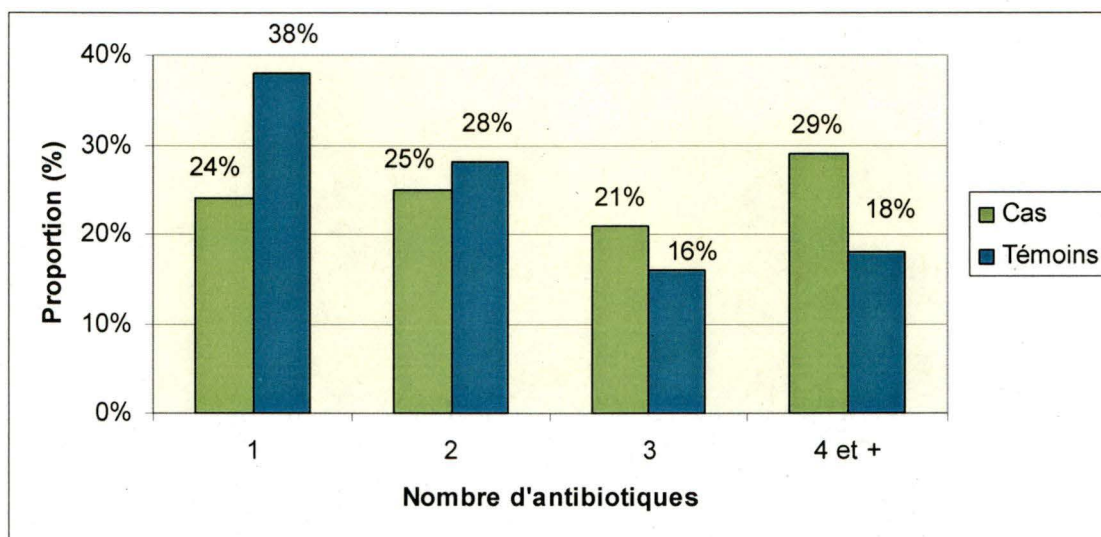
Figure 8. Proportion de sujets dans les différents services médicaux



### 5.3.3 Caractéristiques de l'antibiothérapie administrée

Il peut être intéressant de regarder la prescription d'antibiotiques sous différents angles. Les caractéristiques générales de l'antibiothérapie, i.e. le nombre total d'antibiotiques reçus et la durée totale du traitement, seront d'abord exposées. Puis les types d'antibiotiques administrés seront présentés en proportion du total des prescriptions d'antibiotiques effectuées. Enfin, il sera question de la proportion de sujets ayant reçu les principales classes d'antibiotiques.

Pendant la période de 42 jours où a été relevée l'antibiothérapie, les cas de DACD ont reçu en moyenne 2,8 antibiotiques (écart-type = 1,7 antibiotiques), alors que les témoins ont reçu 2,3 antibiotiques (écart-type = 1,4 antibiotiques). On note que 49 % des cas comparativement à 66% des témoins ont reçu un ou deux antibiotiques pendant cette période. La moitié des cas et seulement le tiers des témoins ont reçu trois antibiotiques ou plus. (Voir figure 9).

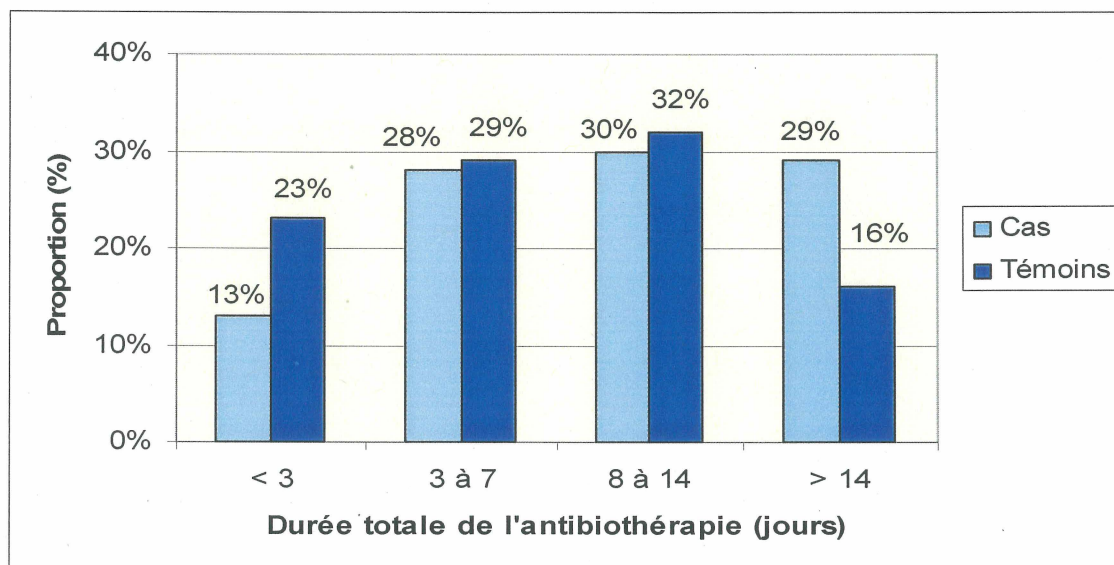
Figure 9. Répartition (%) du nombre total d'antibiotiques reçus par groupe <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Un très petit nombre de cas (n = 2) n'a reçu aucun antibiotique, alors que tous les témoins ont reçu au moins un antibiotique.

Parmi les sujets qui n'ont reçu qu'un antibiotique, notons que 52 témoins et 15 cas ont reçu cette antibiothérapie à des fins de prophylaxie.

En ce qui concerne la durée totale de l'antibiothérapie, la valeur moyenne est de 11,9 jours (écart-type = 9,8 jours) chez les cas et de 8,7 jours (écart-type = 8,0 jours) chez les témoins. Une plus grande proportion de cas a reçu une antibiothérapie prolongée; près de 30 % des cas ont reçu une antibiothérapie totale de plus de 14 jours, comparativement à 16 % des témoins (voir figure 10).

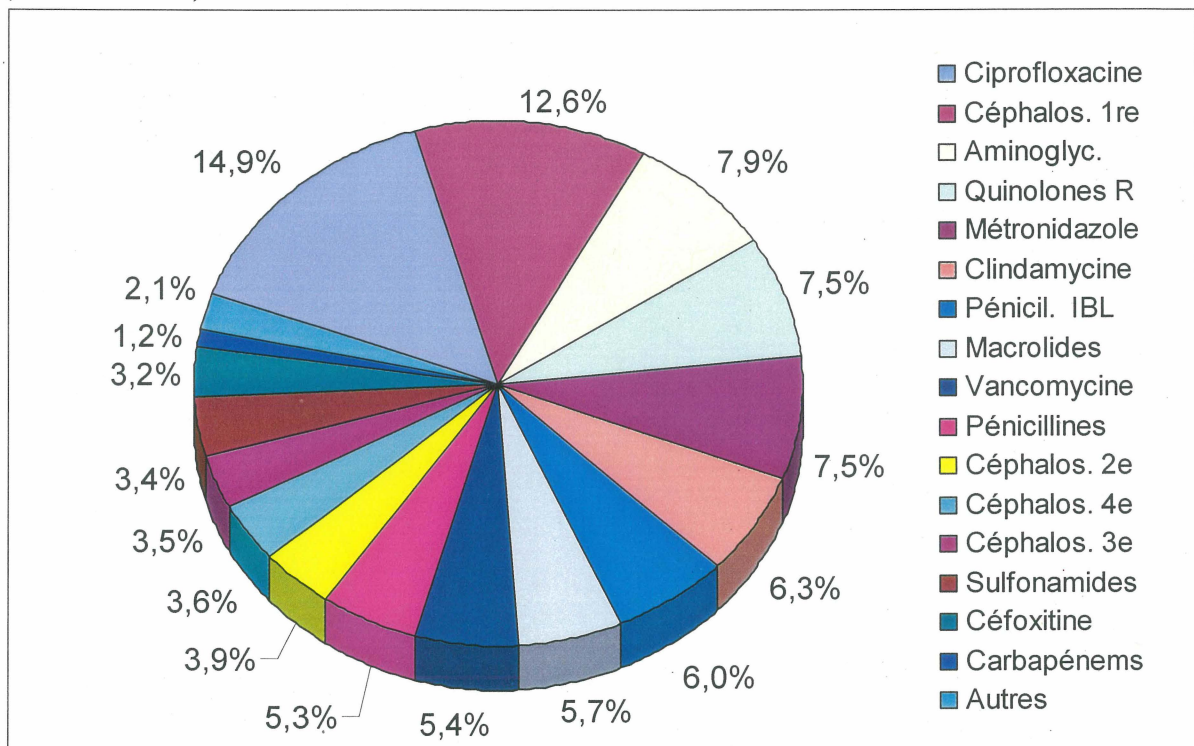
Figure 10. Répartition (%) de la durée totale d'antibiothérapie par groupe



Le nombre total de prescriptions d'antibiotiques faites aux sujets de l'étude est de 1312. Les antibiotiques les plus fréquemment prescrits étaient les quinolones (22,4 %), les céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération (12,6 %), les aminoglycosides (7,9 %), le métronidazole (7,5 %) et la clindamycine (6,3 %) (pour les détails, voir figure 11). Ces antibiotiques totalisent plus de la moitié (56,7%) des prescriptions effectuées.



Figure 11. Proportion de chacune des classes d'antibiotiques parmi toutes les prescriptions (cas et témoins)



On peut aussi décrire les antibiotiques (ou classes d'antibiotiques) les plus fréquents en termes de proportion des sujets qui y ont été exposés. On constate alors que sur l'ensemble des sujets, 49,0 % ont reçu des quinolones, 29,1% ont reçu des céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération, 18,2% ont reçu des aminoglycosides, 17,3% ont reçu du métronidazole, 14,6 % ont reçu de la clindamycine, 13,9 % ont reçu des pénicillines avec inhibiteur de  $\beta$ -lactamase, 13,2 % ont reçu des macrolides, 12,5% ont reçu de la vancomycine, 12,4% ont reçu des pénicillines sans inhibiteur de  $\beta$ -lactamase et 9,0 % ont reçu des céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération.

## 5.4 Analyses univariées

### 5.4.1 Variables de confusion et critères d'appariement

Dans les analyses univariées, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les cas et les témoins quant à l'âge, le sexe et l'index de Charlson qui sont toutes des variables de confusion potentielles. Il n'y a pas de différence non plus quant à la durée de séjour qui est un critère d'appariement (voir annexe F).

### 5.4.2 Facteurs de risque autres que les antibiotiques

Les facteurs de risque suivants n'ont pas montré d'association avec la DACD dans les analyses univariées : les médicaments antiulcéreux (antiacides, anti-H2 et IPP), la corticothérapie à haute dose, les endoscopies, la gastrostomie, la présence d'un tube nasogastrique (sans alimentation entérale, par exemple sous succion), les chirurgies (tous types confondus), les chirurgies gastro-intestinales, le cancer gastro-intestinal, le statut de porteur SARM et le séjour aux soins intensifs.

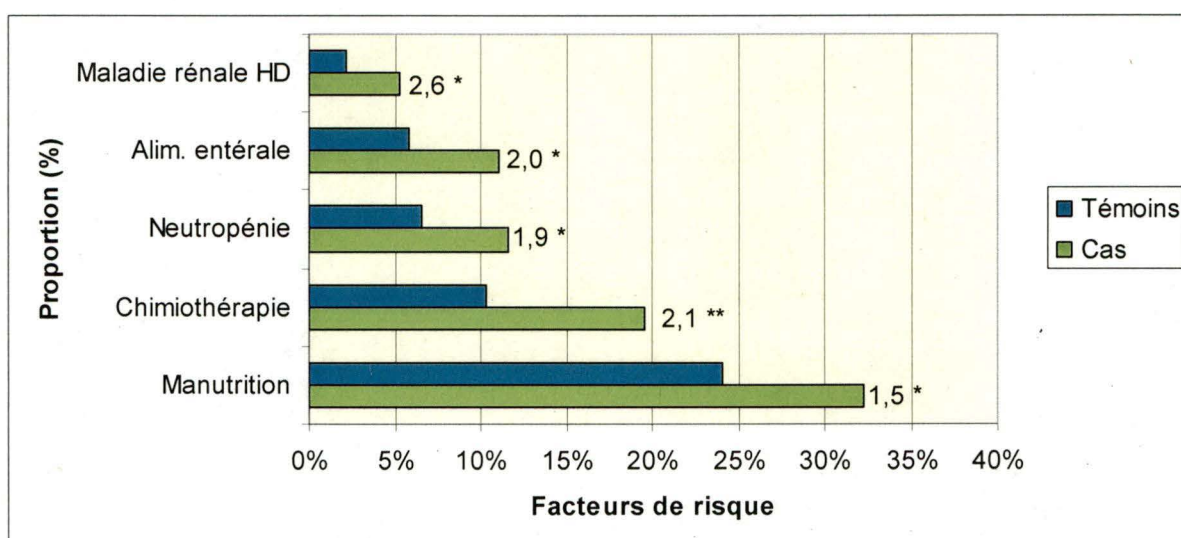
Par contre, une proportion significativement plus importante de cas a reçu de la chimiothérapie (19,6 %) et de l'alimentation entérale (11,1 %) par comparaison aux témoins (10,3 % et 5,8 %). Il y avait présence de neutropénie<sup>10</sup>, de malnutrition<sup>11</sup> et de maladie rénale sévère préexistante chez respectivement 11,6 %, 32,3 % et 5,3 % des cas, mais chez seulement 6,6%, 24,1% et 2,1 % des témoins (voir figure 11). Les analyses de régression logistique ont révélé des rapports de cotes significatifs variant selon le facteur de risque entre

---

<sup>10</sup> Neutrophiles < 1,0 x 10<sup>9</sup>/L

1,5 et 2,6. La chimiothérapie (RC = 2,11; IC 95 % : 1,30-3,44; p = 0,003), l'alimentation entérale (RC = 2,02; IC 95 % = 1,08-3,77; p = 0,027), la neutropénie (RC = 1,86; IC 95 % : 1,02-3,39; p = 0,043), la malnutrition (RC = 1,50; IC 95% : 1,02-2,21; p = 0,039) et la maladie rénale hémodialysée préexistante (RC = 2,58; IC 95 % : 1,00<sup>+</sup>-6,64; p = 0,050) ont toutes été associées à la DACD (voir figure 12).

Figure 12. Répartition (%) des facteurs de risque autres que les antibiotiques par groupe<sup>1,2</sup>



1 Les valeurs affichées sur le graphique représentent les rapports de cotes obtenus par régression logistique conditionnelle.

2 \* : valeur de p < 0,05; \*\* : valeur de p < 0,01; \*\*\* : valeur de p < 0,001

#### 5.4.3. Antibiotiques

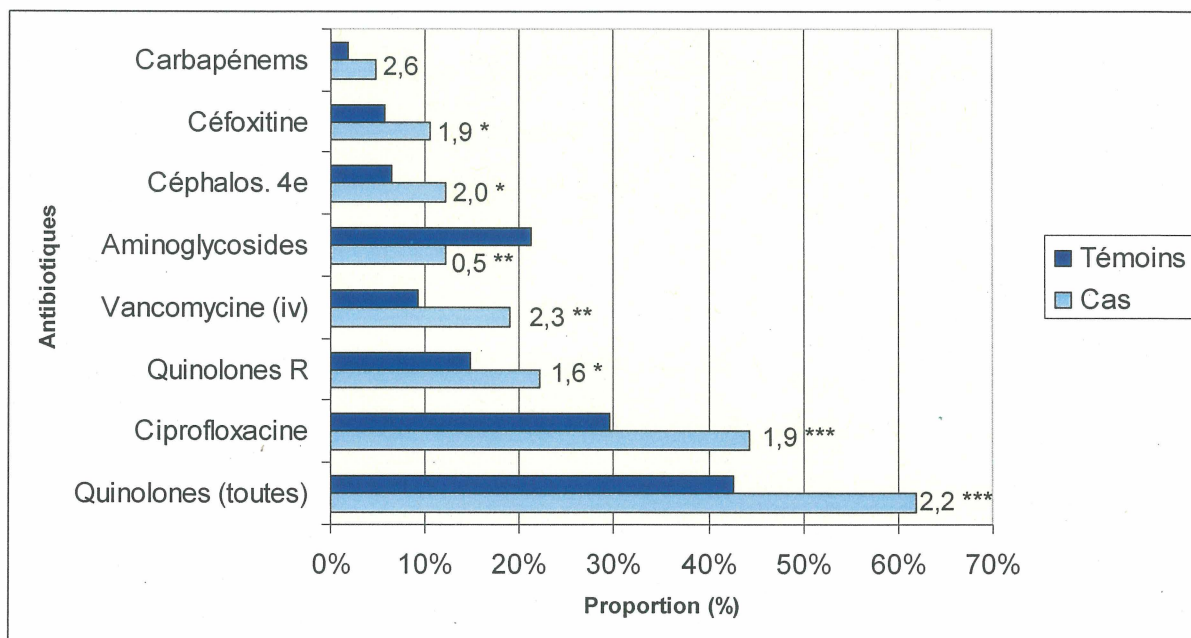
Dans notre étude, les antibiotiques qui n'ont pas été associés à la DACD sont les céphalosporines de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations, la clindamycine, les macrolides, le métronidazole, les pénicillines avec et sans inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase, les sulfonamides et les tétracyclines (voir annexe F).

<sup>11</sup> Albumine < 30 g/L

#### 5.4.3.1 Présence des classes d'antibiotiques

Un pourcentage significativement supérieur de cas que de témoins a cependant été exposé aux quinolones (61,9 % des cas et 42,6 % des témoins; RC = 2,19; IC 95% : 1,53-3,13;  $p < 0,001$ ), à la vancomycine intraveineuse (19,1 % et 9,3 %; RC = 2,30; IC 95 % : 1,39-3,80;  $p = 0,001$ ), aux céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération (12,2 % et 6,4 %; RC = 2,04; IC 95 % : 1,12-3,72;  $p = 0,020$ ) et à la céfoxitine (10,6 % et 5,8 % RC = 1,91; IC 95 % : 1,02-3,60;  $p = 0,044$ ) (Voir figure 12). À l'inverse, les aminoglycosides semblent jouer un rôle protecteur quant à la survenue de DACD (12,2% des cas et 21,2% des témoins; RC = 0,52; IC 95 % : 0,31-0,85;  $p = 0,010$ ) (voir figure 13). L'association avec les carbapénems est traitée au paragraphe suivant.

Figure 13. Répartition (%) des classes d'antibiotiques (présence ou absence) par groupe <sup>1,2</sup>



1 Les valeurs affichées sur le graphique représentent les rapports de cotes obtenus par régression logistique conditionnelle.

2 \* : valeur de  $p < 0,05$ ; \*\* : valeur de  $p < 0,01$ ; \*\*\* : valeur de  $p < 0,001$



#### 5.4.3.2 Durée des classes d'antibiotiques

Les analyses univariées portant sur la durée de chacune des classes d'antibiotiques identifient un risque croissant avec la durée du traitement par les carbapénems, les céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération, les quinolones et la vancomycine (voir tableau 8). Par rapport aux analyses précédentes portant sur la présence ou l'absence des classes, on note l'ajout des carbapénems et le retrait de la céfoxitine. Pour ce qui est des carbapénems, on constate que les analyses sur la présence ou l'absence de cette classe donnent un rapport de cotes de 2,64 (voir figure 13) dont l'intervalle de confiance recoupe la valeur un, probablement à cause du faible nombre de sujets (9 cas et 7 témoins) qui en ont reçu, diminuant ainsi la puissance à détecter ce facteur de risque comme étant significatif. Par contre, lorsque l'on considère la durée pendant laquelle cette classe a été administrée, la différence entre cas et témoins est statistiquement significative.

Tableau 8. Rapports de cotes pour la durée du traitement avec chaque classe et la durée totale de l'antibiothérapie

	RC (IC 95%)	p
Nombre total d'antibiotiques	1,26 (1,13-1,42)	<0,001
Durée totale du traitement	1,04 (1,02-1,06)	<0,001
Durée carbapénems	1,26 (1,04-1,54)	0,021
Durée céphalosporines 4 <sup>e</sup>	1,07 (1,01-1,14)	0,036
Durée quinolones (totales)	1,06 (1,03-1,10)	<0,001
Durée ciprofloxacine	1,06 (1,02-1,09)	0,002
Durée quinolones respiratoires	1,06 (1,00 <sup>+</sup> -1,12)	0,037
Durée vancomycine	1,05 (1,01-1,10)	0,023

Étant donné que les rapports de cotes portant sur des durées de traitement sont d'usage moins courant, cela mérite que l'on explicite leur interprétation. Pour la durée du traitement avec

chacune des classes d'antibiotiques, soit le nombre total de jours pendant lesquels cette classe a été administrée<sup>11</sup>, prenons l'exemple des quinolones : le rapport de cotes est de 1,06, ce qui signifie que les chances de développer la DACD augmentent de 6% par journée additionnelle de traitement avec cette classe d'antibiotiques.

#### 5.4.3.3 Variables sommatives du traitement

En ce qui concerne les variables sommatives du traitement, soit le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie, on constate une différence statistiquement significative entre les groupes. Les cas reçoivent généralement un plus grand nombre d'antibiotiques que les témoins, et ce sur une plus longue période. Pour le nombre total d'antibiotiques, soit le nombre total d'antibiotiques individuels administrés<sup>12</sup>, le rapport de cotes de 1,26 signifie que les chances de développer la DACD augmentent de 26 % pour chaque antibiotique supplémentaire prescrit (voir tableau 8). Pour la durée totale de l'antibiothérapie, soit le nombre total de jours sous antibiothérapie<sup>11</sup> sans égard au type d'antibiotique ni au fait que plusieurs antibiotiques peuvent être prescrits simultanément, le rapport de cotes est de 1,04 : cela signifie que les chances de DACD augmentent de 4% par journée additionnelle de traitement (voir tableau 8).

### 5.5 Analyses multivariées

Dans ces analyses multivariées, l'âge, le sexe, la durée de séjour et l'index de Charlson sont les variables qui ont été imposées aux modèles afin de considérer un effet de confusion potentiel. Les autres variables (dont la valeur p était  $\leq 0,2$ ) ont été introduites selon le mode

---

<sup>12</sup> Antibiotiques administrés avant le diagnostic (cas) ou le congé (témoins)

de sélection des variables de type «stepwise» avec un seuil de signification de 0,05 pour l'entrée ou la sortie d'une variable.

#### 5.5.1 Analyses considérant la présence des classes d'antibiotiques

Dans la première analyse multivariée (MV 1), qui exclut les variables sommatives du traitement (le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie), certaines variables sont associées à la DACD : l'âge, la chimiothérapie, l'alimentation entérale, les aminoglycosides, la céfoxitine, les quinolones et la vancomycine intraveineuse (voir tableau 9). Sauf pour les aminoglycosides qui montrent un effet protecteur, les rapports de cotes des variables dichotomiques sont situés entre 2 et 3. Concernant l'âge, chaque année supplémentaire augmente de 1% les chances de développer la DACD.

Dans la seconde analyse multivariée (MV 2), qui considère les variables sommatives du traitement (le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie), ces variables sont retenues dans le modèle final. Les mêmes facteurs de risques que dans le premier modèle sont identifiés, sauf pour la vancomycine intraveineuse qui est exclue du modèle final (voir tableau 9). Les rapports de cotes sont le plus souvent du même ordre de grandeur que le modèle 1.

Tableau 9. Analyses multivariées avec la présence des classes d'antibiotiques

	MV 1	MV 2
VARIABLE	RC (IC 95 %)	RC (IC 95 %)
Âge	1,01* (1,00 <sup>+</sup> -1,03)	1,01* (1,00 <sup>+</sup> -1,03)
Sexe féminin	0,97 (0,67-1,41)	1,01 (0,69-1,48)
Indice de Charlson	0,96 (0,89-1,04)	0,96 (0,89-1,04)
Durée de séjour	0,99 (0,98-1,01)	0,99 (0,98-1,00)
Nombre d'antibiotiques		1,25* (1,05-1,48)
Durée d'antibiothérapie		1,03* (1,00 <sup>+</sup> -1,06)
Chimiothérapie	2,61*** (1,50-4,57)	2,77*** (1,58-4,85)
Alimentation entérale	2,39* (1,19-4,78)	2,24* (1,09-4,58)
Aminoglycosides	0,57* (0,34-0,98)	0,39** (0,21-0,71)
Céfoxitine	2,69** (1,37-5,28)	2,28* (1,13-4,61)
Quinolones	2,21*** (1,50-3,25)	1,61* (1,06-2,44)
Vancomycine (iv)	2,30** (1,32-3,98)	ns

□ : variables pour lesquelles les analyses sont ajustées (obligatoirement incluses dans les modèles)

■ : variables non incluses dans le modèle

ns : résultat non statistiquement significatif

\* : valeur de  $p < 0,05$ ; \*\* : valeur de  $p < 0,01$ ; \*\*\* : valeur de  $p < 0,001$

### 5.5.2 Analyses considérant la durée des classes d'antibiotiques

Dans le modèle excluant les variables sommatives du traitement (MV 3), les variables suivantes ont été associées à la DACD : l'âge, la chimiothérapie, l'alimentation entérale, la durée du traitement avec des carbapénems et celle avec des quinolones (voir tableau 10). Concernant l'âge, chaque année supplémentaire augmente de 2% les chances de développer la DACD.

Dans le dernier modèle qui considère les variables sommatives du traitement, seules ces variables de même que la chimiothérapie et l'alimentation entérale demeurent statistiquement significatives (voir tableau 10). Aucune classe individuelle d'antibiotique n'est demeurée dans ce modèle.



Tableau 10. Analyses multivariées avec la durée de chacune des classes d'antibiotiques (en jours)

	MV3	MV4
VARIABLE	RC (IC 95 %)	RC (IC 95 %)
Âge	1,02* (1,00 <sup>+</sup> -1,03)	1,02** (1,01-1,03)
Sexe féminin	0,99 (0,68-1,43)	1,01 (0,70-1,47)
Indice de Charlson	0,96 (0,88-1,03)	0,96 (0,89-1,04)
Durée de séjour	0,99 (0,98-1,00 <sup>+</sup> )	0,99 (0,98-1,00 <sup>+</sup> )
Nombre d'antibiotiques		1,19* (1,03-1,37)
Durée d'antibiothérapie		1,04** (1,01-1,07)
Chimiothérapie	3,02*** (1,73-5,27)	2,71*** (1,56-4,71)
Alimentation entérale	2,59** (1,28-5,23)	2,27* (1,13-4,57)
Durée carbapénems	1,25* (1,04-1,49)	ns
Durée quinolones	1,07*** (1,03-1,11)	ns

□ : variables pour lesquelles les analyses sont ajustées (obligatoirement incluses dans les modèles)

■ : variables non incluses dans le modèle

ns : résultat non statistiquement significatif

\* : valeur de  $p < 0,05$ ; \*\* : valeur de  $p < 0,01$ ; \*\*\* : valeur de  $p < 0,001$

### 5.5.3 Faits saillants

#### 5.5.3.1 Comparaison des modèles avec et sans les variables sommatives

En regardant de plus près les résultats des analyses multivariées, on constate que lorsque les variables « nombre total d'antibiotiques » et « durée totale de l'antibiothérapie » sont proposées dans la construction « stepwise » d'un modèle, elles demeurent dans le modèle final. Ceci mène à penser qu'il s'agit de facteurs de risque très importants. Lorsque ces variables sommatives du traitement sont exclues des analyses, on note que davantage de classes individuelles d'antibiotiques demeurent dans le modèle final. En comparant les deux premiers modèles, on remarque que la vancomycine est présente dans le modèle 1, mais qu'elle est absente du modèle 2. Il en est de même des quinolones et des carbapénems pour lesquels la durée de traitement prolongée apparaît comme un facteur de risque dans le modèle 3 mais pas dans le modèle 4.

#### 5.5.3.2 Comparaison des modèles avec présence des classes d'antibiotiques et durée de celles-ci

En comparant les deux premiers modèles avec les deux derniers, on constate que seules les quinolones sont communes aux modèles 1 et 3. On en retient que non seulement l'administration de quinolones apparaît comme un facteur de risque de DACD, mais ce risque s'accroît avec la durée du traitement. Par contre, la céfoxitine (modèles 1 et 2) et la vancomycine (modèle 1) sont absentes des deux derniers modèles. Bien que l'administration de ces antibiotiques augmente les chances de développer la DACD, celles-ci ne croissent pas nécessairement avec leur durée de traitement spécifique. Cela suggère que, pour certains antibiotiques, une courte durée de traitement expose d'emblée à un risque maximal de développer la DACD, alors que pour d'autres antibiotiques, le risque augmente avec la durée de traitement. La revue de dossiers a notamment permis de vérifier que l'administration d'antibiotiques pendant un jour, par exemple en prophylaxie d'une intervention chirurgicale, est parfois la seule exposition à un antibiotique qui précède un épisode de DACD. Par ailleurs, les carbapénems apparaissent seulement dans le modèle 3, qui considère la durée de traitement. C'est peut-être un manque de puissance statistique, dû à la faible prévalence de ces antibiotiques, qui explique leur exclusion du modèle 1.

#### 5.5.3.3 Constats sur l'ensemble des modèles

On constate que les classes individuelles d'antibiotiques qui sont associées à la DACD varient légèrement selon les modèles. Les quinolones sont présentes dans presque tous les modèles, alors que la céfoxitine est présente dans les deux premiers modèles seulement. La vancomycine et les carbapénems apparaissent tous deux dans un seul modèle et ne constituent donc pas, sur cette base, des facteurs de risque très robustes de notre étude. L'ensemble de ces variables apparaissent comme des facteurs de risque de la DACD. Un seul

facteur de protection est révélé par les analyses, il s'agit des aminoglycosides qui sont présentes dans les deux premiers modèles.

Pour ce qui est des facteurs autres que les antibiotiques, on note que la chimiothérapie et l'alimentation entérale sont les seules variables communes à tous les modèles multivariés. Elles apparaissent ainsi comme des variables que l'on ne peut contourner car elles ont un impact assez constant et indépendant du plan d'analyse (modèles 1 à 4).

## 5.6 Corrélations entre les variables

Des corrélations ont été effectuées entre les variables demeurrées statistiquement significatives dans au moins un des modèles multivariés (voir annexe G). Si l'on fait abstraction de la corrélation entre la présence des quinolones et la durée du traitement avec celles-ci (tau de Kendall = 0,831), aucune colinéarité n'est observée entre deux variables. Les autres corrélations se situent entre -0,157 (entre l'âge et la présence de chimiothérapie) et 0,586 (entre le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie). On note des corrélations légères à modérées entre la présence des classes individuelles d'antibiotiques et les variables sommatives du traitement (le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie). C'est probablement ce qui explique que lorsqu'on inclut les variables sommatives dans un modèle d'analyse, ces variables prennent la place de classes individuelles d'antibiotiques. Peu de corrélations significatives sont observées entre les classes d'antibiotiques elles-mêmes.

## **Chapitre 6**

### **6. Discussion**

Pour amorcer cette discussion, les hypothèses de départ seront revues à la lumière des résultats obtenus. Afin de les montrer sous une perspective différente, les résultats de notre étude seront ensuite comparés à ceux des études qui ont été présentées plus tôt. Les principales forces de même que les limites et les biais reliés à ce projet seront ensuite exposés. Des recommandations spécifiques et plus générales concluront ce chapitre.

#### **6.1 Retour sur les hypothèses**

La première hypothèse prévoyait que certaines classes d'antibiotiques seraient associées à un risque plus élevé de DACD. Dans les modèles multivariés excluant les variables sommatives du traitement, des classes précises d'antibiotiques ont été associées à la DACD. En ordre décroissant d'importance, il s'agit des quinolones, de la céfoxitine, de la vancomycine intraveineuse et des carbapénems.

La seconde hypothèse suggérait que l'inclusion de variables sommatives du traitement (le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie) allait modifier l'association de certaines classes d'antibiotiques avec la DACD. En comparant les modèles multivariés 1 et 3 aux modèles 2 et 4, respectivement, on peut constater que le fait de considérer ou non ces variables a donné lieu à des résultats différents. Ces variables clés ont pris la place dans les modèles 2 et 4 de classes individuelles d'antibiotiques, comme la vancomycine (modèle 1), les quinolones (modèle 3) et les carbapénems (modèle 3) qui



apparaissaient dans les deux autres modèles. Ces variables sommatives du traitement semblent donc avoir un impact important quant à la survenue de la DACD.

## 6.2 Comparaison avec les autres études

### 6.2.1 Les antibiotiques

Dans notre étude, les quinolones constituent un facteur de risque important. Plusieurs chercheurs ont trouvé des résultats semblables (Gaynes et al., 2004; Loo et al., 2005; McCusker et al., 2003; Muto et al., 2005; Nath et al., 1994; Pépin et al., 2005; Yip et al., 2001; Zadik et Moore, 1998). En ce qui concerne l'éclosion de DACD qu'il y a eu à l'hôpital Charles LeMoine en 2004, il est maintenant connu qu'elle a été causée par une souche de *C. difficile* résistante aux quinolones, ce qui fournit des pistes d'explication (Loo et al., 2005). On peut penser que l'effet néfaste exercé par les quinolones sur la flore intestinale, couplé à une inefficacité de ces antibiotiques contre le *C. difficile* ont pu amener des conditions favorables au développement de la DACD.

En ce qui concerne la céfoxitine, cet antibiotique a été analysé séparément des autres céphalosporines de seconde génération étant donné son action plus importante sur les bactéries anaérobies. Cet antibiotique s'est avéré comme un facteur de risque dans les deux premiers modèles multivariés effectués. Pépin et al. (2005) et Loo et al. (2005) notent un risque accru avec les céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération, mais ils ne font pas de distinction entre la céfoxitine et les autres céphalosporines. Fait intéressant, Pépin et al. rapportent que pour la céfoxitine en particulier, le risque de DACD était plus élevé lorsqu'elle était donnée

sur une courte période (de 1 à 3 jours) et que ce risque diminuait avec une durée de traitement prolongée.

Comme la vancomycine par voie orale est indiquée comme traitement de deuxième ligne de la DACD, il peut sembler paradoxal que l'administration de cet antibiotique par voie intraveineuse apparaisse comme un facteur de risque dans les analyses univariées et la première analyse multivariée. Cependant, dans la seconde analyse multivariée qui inclut les variables sommatives du traitement, cet antibiotique n'est plus statistiquement significatif. Des corrélations entre la présence de vancomycine et les variables sommatives du traitement ont été effectuées pour tenter d'élucider cette apparente contradiction. Des corrélations significatives ont été obtenues entre la vancomycine et le nombre total d'antibiotiques (tau de Kendall de 0,31) et entre la vancomycine et la durée totale de l'antibiothérapie (tau de Kendall de 0,26) (voir annexe G pour les corrélations entre les variables statistiquement significatives dans les modèles multivariés). Cela indique des corrélations d'importance légère à modérée. Par ailleurs, on constate en clinique que les patients qui reçoivent de la vancomycine intraveineuse ont souvent des conditions associées relativement graves (par exemple, une infection au SARM). On peut penser que ce sont probablement ces autres facteurs qui augmentent leur risque de DACD et non pas l'antibiotique lui-même.

Peu de chercheurs ont noté une augmentation du risque de DACD avec l'administration de vancomycine. Dans ses analyses univariées, Pépin et al. (2005) ont obtenu une association statistiquement significative entre la vancomycine intraveineuse et la DACD (RR = 2,27; IC

95 % : 1,46-3,52). Cependant, cette association n'était plus significative dans les analyses multivariées.

De la même façon, les carbapénems ne sont présents que dans un seul modèle multivarié (3). Pépin et al. (2005) ont obtenu une association entre cette classe d'antibiotiques et la DACD dans leur analyses univariées uniquement. Rappelons que ces antibiotiques à large spectre sont généralement administrés à des patients avec des infections sévères et compliquées, souvent en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne de traitement (par exemple, pour une pancréatite nécrosante, une surinfection intra-abdominale post-chirurgicale, des infections à organismes multi résistants, etc.)

Les aminoglycosides n'ont pas révélé d'effet protecteur particulier dans les études consultées, contrairement à la nôtre. Par contre, ils ne sont généralement pas identifiés comme des antibiotiques à haut risque. Pépin et al. (2005) suggèrent ainsi de les utiliser davantage au détriment des antibiotiques à plus haut risque, comme les quinolones.

La clindamycine, un antibiotique généralement identifié comme étant à risque élevé d'induire la DACD, n'a pas montré un tel risque dans notre étude et ce, malgré une utilisation relativement importante. Rappelons que 16,4 % des cas et 13,8 % des témoins ont reçu cet antibiotique dans notre étude. Comme l'ont mentionné Loo et al. (2005), qui n'ont pas non plus obtenu d'association significative entre la clindamycine et la DACD, la souche responsable de l'éclosion dans la région de Montréal et les régions avoisinantes (incluant la Montérégie) était sensible à la clindamycine. On peut se demander si l'effet important exercé

sur la flore anaérobie normale du colon a été en quelque sorte contrebalancé par l'effet exercé directement sur le *C. difficile* pour ainsi atténuer le risque global de DACD.

### 6.2.2 Autres facteurs de risque

La chimiothérapie est un facteur de risque important dans notre étude puisqu'il est présent dans tous les modèles multivariés. Muto et al. (2005), ont également noté un accroissement du risque avec les traitements immunosuppresseurs. Cette association démontre une bonne plausibilité biologique; on peut facilement imaginer qu'un individu au système immunitaire altéré sera davantage susceptible à un agent opportuniste comme le *C. difficile*.

L'association obtenue entre l'âge et la DACD est cohérente avec ce qui est retrouvé dans la littérature. Il est probable que la flore intestinale devienne moins résistante au *C. difficile* avec l'âge. Aussi, plusieurs des facteurs susceptibles d'accroître le risque de DACD peuvent se retrouver chez les patients plus âgés (nombreuses comorbidités, durée de séjour prolongée, etc.). Pépin et al. (2005) ont relaté que l'âge semblait masquer l'effet des comorbidités dans les analyses effectuées.

En ce qui concerne l'alimentation entérale, d'autres chercheurs l'ont identifiée comme étant un facteur de risque, le plus souvent dans leurs analyses univariées (Bliss et al., 1998; Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohorte secondaire; Loo et al., 2005; Pépin et al., 2005). Bliss et al. (2005) proposent plusieurs éléments d'explication parmi lesquels : 1) les patients avec nutrition entérale ont davantage de contacts avec le personnel soignant qui doit manipuler le matériel de gavage, ce qui augmente le risque de contracter le *C. difficile*; 2) les formules

nutritives administrées sont souvent pauvres en fibres et pourraient induire un environnement intestinal plus propice à la prolifération du *C. difficile* et 3) le risque plus élevé retrouvé chez les patients avec un tube situé au-delà du pylore gastrique pourrait découler de ce que le *C. difficile* serait moins en contact avec l'acidité gastrique et survivrait ainsi plus facilement. On pourrait ajouter que l'alimentation entérale est souvent un indice de malnutrition.

Contrairement à celle de Dial et al. (2004), notre étude ne montre pas d'association entre la prise d'IPP ni d'autres antiulcéreux et la DACD. Il est intéressant de regarder de façon plus attentive les résultats d'autres chercheurs québécois qui ont étudié le même sommet épidémique que le nôtre. Pépin et al. (2005) ont obtenu une telle association dans leur analyses univariées uniquement. Loo et al. (2005) ne rapportent pas de telle association.

### 6.3 Forces de l'étude

Cette étude comporte plusieurs forces. Notons d'abord que tous les cas identifiés de DACD nosocomiale à l'hôpital Charles LeMoine, sur une période d'un an ont été étudiés. Il s'agit d'un échantillon exhaustif des cas et ce, sur une période d'une durée appréciable. Ce choix méthodologique a permis d'obtenir une taille d'échantillon qui se compare avantageusement à celle de la plupart des études recensées. Au total, 189 cas ont été étudiés, ce qui représente un nombre relativement élevé. La puissance statistique de l'étude s'en trouve améliorée. Par ailleurs, le fait d'avoir sélectionné deux témoins par cas contribue à obtenir une meilleure précision (Beaucage et Bonnier Viger, 1996).

Afin d'identifier les cas de DACD à inclure dans l'étude, une définition similaire à celle de plusieurs autres chercheurs a été utilisée, par souci d'homogénéité des critères de sélection

(Bliss et al., 1998; Dial et al., 2004-cas-témoins; Gaynes et al., 2004; Kyne, Sougioultzis, et al., 2002-cohortes primaire et secondaire; Loo et al., 2005; McFarland et al., 1990; Muto et al., 2005; Pépin et al., 2005; Yip et al., 2001). Ceci permet donc de se comparer plus facilement avec d'autres études semblables.

Rappelons le choix de nos critères d'appariement selon la période administrative, le service médical et la durée de séjour. Cet appariement permet de limiter les biais potentiels de sélection et de confusion, en rendant les témoins les plus comparables que possible à la population des cas. En outre, le critère du service médical peut être vu en partie comme un *proxy* du milieu de soins, puisqu'en général les patients d'un même service sont admis dans une même unité. Notons par ailleurs que les mêmes critères d'appariement avaient été choisis par Muto et al. (2005).

Puisque l'immense majorité des cas de DACD surviennent à la suite d'une antibiothérapie (dans notre étude, 99 % des cas ont reçu au moins un antibiotique), notre équipe a exigé que les témoins aient tous été exposés à au moins un antibiotique. Rappelons que dans les études cas-témoins présentées, une plus grande proportion de cas (79%-100%) que de témoins (46%-82%) ont reçu des antibiotiques, sauf pour l'étude de Dial et al. (2004). Étant donné le rôle prépondérant joué par l'antibiothérapie, il a été jugé important de choisir des témoins présentant un risque significatif de développer la DACD. Ce choix permet également de limiter les biais de sélection et de confusion possibles.

Notre étude a pris en considération presque tous les facteurs de risque potentiels identifiés à partir de la recension des écrits. Des facteurs de risque concernant les caractéristiques du patient, les interventions médico-chirurgicales et le milieu de soins ont été considérés. En outre, la variable « nombre total d'antibiotiques » a été incluse, ce qui n'est pas le cas de l'ensemble des études. La durée du traitement avec chacune des classes d'antibiotiques a également été considérée, ce qui est le fait d'une minorité d'études. Cette approche permet non pas uniquement une appréciation nominale dichotomique (présence ou absence) de ces variables, elle permet de les quantifier. De plus, à notre connaissance, cette étude est la première à utiliser la variable « durée totale de l'antibiothérapie », ce qui lui confère un aspect unique. L'inclusion des variables sommatives du traitement (le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie) dans certains modèles d'analyse ont permis d'aborder les facteurs de risque de la DACD sous un angle nouveau. Cette façon de faire pourrait constituer une piste intéressante pour les recherches futures.

La période durant laquelle les facteurs de risque ont été relevés apparaît relativement longue et varie entre 30 jours (chimiothérapie, corticothérapie, interventions médico-chirurgicales) et 42 jours (antibiothérapie et traitement antiulcéreux). Elle se compare assez avantageusement à celle des autres études qui ont été menées sur le sujet.

En ce qui concerne les analyses statistiques, celles-ci tiennent compte de l'appariement effectué, ce qui maximise la puissance statistique de l'étude, comparativement à des analyses qui ignoreraient l'appariement prévu dans le dispositif.

Enfin, notons que le fait d'avoir effectué quatre modèles d'analyses multivariées permet d'identifier des variables qui ont l'association la plus robuste avec la DACD.

#### 6.4 Limites et biais

Cette étude comporte certaines limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, i.e. que l'exposition mesurée ou constatée est antérieure au début de l'étude (Beaucage et Bonnier Viger, 1996; Rothman et Greenland, 1998). Puisque l'information au dossier a été colligée à des fins cliniques, toutes les données pertinentes à des fins de recherche, par exemple une histoire de contact avec un cas de DACD, n'y sont pas toujours présentes. De la même façon, des données qui auraient dues être présentes au dossier sont parfois manquantes et impossibles à retrouver. Pour pallier partiellement à ce problème, d'autres sources de données ont été consultées de façon ponctuelle afin de compléter certaines informations : les logiciels Medi-solution pour les données de laboratoires, Logibec pour les chambres occupées pendant l'hospitalisation et Med-Écho pour certaines dates de décès.

Dans le cadre d'une étude sur les facteurs de risque de la DACD, il peut être intéressant de connaître la date d'acquisition du *C. difficile* et la date du début des symptômes en plus de celle du diagnostic de la DACD. Dans notre étude, la date du diagnostic était une information accessible et fiable pour tous les cas. Par contre, la date du début des symptômes n'était pas toujours clairement définie au dossier et faisait alors appel à un certain jugement clinique. Nous ne nous sommes pas basés sur cette information compte tenu de son imprécision relative. Pour ce qui est de la date d'acquisition du *C. difficile*, elle demeure inconnue. Dans le contexte d'une étude rétrospective et, dans la mesure où la recherche du *C. difficile* chez les patients asymptomatiques n'est pas effectuée de routine à l'hôpital, il est impossible de



savoir à quel moment précis les cas ont contracté la bactérie. Il est possible que certains des cas de notre étude aient acquis le *C. difficile* dans d'autres milieux et qu'ils aient développé la maladie à l'HCLM, par exemple en cours d'antibiothérapie.

Une autre limite vient du fait que le typage de la souche de *C. difficile* n'a pas été effectué chez tous les patients, mais chez seulement environ 5% de ceux-ci. Il aurait été intéressant de connaître la proportion exacte de patients qui ont contracté la souche clonale associée à l'éclosion et même de comparer les patients infectés par les différentes souches en ce qui a trait aux facteurs de risque. Parmi les spécimens qui ont été soumis pour typage pour l'année 2004 (15 au total), neuf spécimens provenaient de patients qui rencontraient notre définition de cas nosocomial de l'HCLM. Parmi ces neuf spécimens, cinq correspondaient à la souche clonale A (souche associée à l'éclosion dans la région de Montréal et en Estrie), deux correspondaient à la souche clonale B (souche retrouvée, par exemple, dans la région de Québec) et deux correspondaient à d'autres souches.

En ce qui concerne la sélection des témoins, ceux-ci n'ont pas été appariés aux cas selon l'âge. Il aurait été intéressant de le faire, car certains facteurs de risque peuvent être plus fréquents avec l'âge (par exemple, les comorbidités, une durée de séjour prolongée, etc.). Un appariement selon l'âge aurait donc permis d'éviter une source de confusion potentielle. Par contre, étant donné la restriction déjà imposée par les trois autres critères d'appariement choisis, il aurait été pratiquement impossible de trouver tous les témoins requis en ajoutant le critère de l'âge. Pour contrer cette limite, les analyses ont été ajustées en fonction de l'âge.

On note que l'âge demeure significativement associé à la DACD dans les analyses multivariées.

De la même façon, les témoins n'ont pas été appariés aux cas selon les comorbidités, du moins pas de façon directe. Étant donné les limites de la banque Med-Écho déjà mentionnées et la multitude de diagnostics primaires et secondaires possibles, l'idée d'apparier selon des pathologies précises a été éliminée. Certains auteurs ont pu appairer les participants selon un index de comorbidité préétabli (Bliss et al., 1998; Loo et al., 2005). Cependant, puisqu'aucun index semblable n'est utilisé de routine à l'HCLM, hormis pour le score ASA utilisé par les anesthésistes auprès de la clientèle chirurgicale uniquement, un tel appariement n'a pas été envisagé. Il est cependant probable que le fait d'avoir apparié selon le service médical a contribué, dans une certaine mesure, à obtenir un profil de comorbidités relativement comparable entre cas et témoins. Comme pour l'âge, les analyses multivariées ont été ajustées en fonction de l'index de Charlson.

Les analyses réalisées se basent sur le postulat implicite que les témoins, comme les cas, ont tous été exposés au *C. difficile*. On peut cependant s'interroger à savoir quelle proportion des témoins a été exposée au *C. difficile*. En effet, si l'on suppose que certains d'entre eux ont pu ne jamais être exposés à la bactérie, peu importe leurs facteurs de risque, il est entendu que ces patients n'ont eu aucune chance de développer la DACD. Le fait d'apparier selon le service médical, la période de l'année et la durée de séjour permet de considérer les chances d'exposition (Rothman et Greenland, 1998). De plus, dans le contexte de l'éclosion qui a eu

lieu à l'HCLM de janvier à septembre 2004, les chances d'exposition des témoins étaient alors probablement élevées.

Une des limites importantes de l'étude est que, mis à part l'appariement selon le service médical et l'étude de la variable « séjour aux soins intensifs », les caractéristiques du milieu de soins ont peu été explorées. À la revue de dossiers des cas de DACD, aucune note ne mentionne systématiquement toute histoire de proximité avec un autre cas et il en est évidemment de même pour les témoins. Cette information peut être obtenue en rétrospective de façon indirecte en analysant l'historique des chambres occupées et en les confrontant aux chambres occupées par les cas au moment où ils étaient symptomatiques. Étant donné la complexité de telles analyses, une réflexion plus approfondie est en cours sur les approches méthodologiques à privilégier.

Les autres facteurs qui n'ont pas été considérés dans le cadre de cette étude sont l'observance du personnel soignant au lavage des mains, les autres mesures d'hygiène appliquées par le personnel, les pratiques d'entretien ménager et les caractéristiques de l'environnement physique (chambres privées ou non, mobilier, salles de bains, etc.). Ces facteurs pourraient affecter grandement le risque d'exposition des patients et seraient importants à connaître afin d'avoir une compréhension plus large de la situation globale de l'hôpital.

Le système de surveillance déjà en place a permis au comité de prévention des infections de réagir relativement rapidement en début d'éclosion. Le nombre d'infirmières responsables de la prévention des infections a été accru. Grâce à elles, des sessions de formation du personnel

ont été organisées, les mesures de prévention et de contrôle déjà en place ont été renforcées (comme le lavage des mains et la désinfection du matériel) et de nouvelles mesures ont été instaurées. Parmi ces mesures, notons par exemple que la période d'isolement a été portée à 10 jours après le test diagnostique ou plus selon l'évolution (au lieu d'être cessé 3 jours après le retour aux selles normales comme auparavant), que les blouses portées à l'intérieur des chambres devaient être lavées après chaque utilisation et qu'une plus grande emphase a été mise sur le lavage des mains au savon, en plus de celui qui était effectué de façon habituelle avec les solutions à base d'alcool.

Plusieurs interventions ont été menées afin d'améliorer la salubrité des lieux. L'eau de Javel a été réintroduite et a été utilisée pour une désinfection complète de l'hôpital, dès mars 2004. Lorsqu'un cas était diagnostiqué, toutes les chambres qu'il avait occupées dans les dix jours précédents étaient nettoyées (avec un agent de la famille des peroxydes d'hydrogène) puis désinfectées à l'eau de Javel. Les chambres occupées par les cas étaient nettoyées puis désinfectées quotidiennement. Lorsque quelques cas survenaient de façon rapprochée sur une même unité, l'unité au complet était nettoyée et désinfectée.

Le comité de surveillance des antibiotiques a également posé des actions visant une prescription plus appropriée des antibiotiques à l'HCLM. Dès le printemps 2004, des recommandations ont été émises en vue de minimiser les prescriptions de ciprofloxacine intraveineuse, de quinolones respiratoires et de clindamycine. En juin 2004, une lettre a été envoyée à tous les médecins de l'hôpital pour les aviser que les prescriptions de clindamycine feraient dorénavant l'objet d'une surveillance très rigoureuse par la pharmacie.

À la suite de ces recommandations, les prescriptions de clindamycine et de quinolones ont chuté de façon importante à l'hôpital (C. Frenette, communication personnelle, 15 juin 2006).

Il est probable que l'instauration concertée de toutes ces mesures ait pu modifier l'épidémiologie des facteurs de risque en cours d'année 2004. Puisque ces mesures ont été mises en place progressivement, il apparaît très arbitraire de déterminer un moment précis qui sépare la période précédant de celle suivant les changements. Tous les patients de l'année 2004 sont donc étudiés ensemble, sans égard à leur position temporelle par rapport à ces mesures.

Si des mesures instaurées en cours d'année ont eu pour effet de réduire l'utilisation de certains antibiotiques, la prévalence de ces facteurs a donc diminué. Ces facteurs auraient pu être significativement associés à la DACD au moment où leur prévalence était élevée (la puissance statistique est meilleure lorsque la prévalence est élevée). Le changement des pratiques de prescription a cependant pu affecter le pouvoir de notre étude à révéler cet effet. La baisse de l'utilisation de la clindamycine est donc une autre explication possible au fait que cet antibiotique n'apparaisse pas comme un facteur de risque dans notre étude.

Enfin, concernant les analyses qui ont été effectuées, il aurait été intéressant de calculer des fractions attribuables aux différents facteurs de risque. Cela aurait par exemple permis de mieux cibler les interventions visant une prescription plus appropriée des antibiotiques. Ce type de calculs apparaît cependant plus approprié dans le cadre d'une étude de cohorte ou d'un essai clinique. Dans le cadre de cette étude cas-témoins, qui utilise des variables

sommatives, ces analyses apparaissent particulièrement complexes et nécessitent une réflexion plus détaillée.

#### 6.4.1 Biais de sélection

En premier lieu, il est possible qu'un petit nombre de patients avec une forme plus frustre de DACD (par exemple, seulement trois diarrhées par jour pendant quelques jours) n'aient pas subi de test diagnostique pour le *C. difficile*. Selon cette logique, on peut penser que les cas sévères de DACD ont tous été inclus dans l'étude, mais que quelques cas plus légers ont pu demeurer inconnus des cliniciens, et par conséquent des chercheurs. Il est difficile de savoir dans quelle mesure un éventuel biais de sélection des formes plus graves de maladie aurait pu influencer nos résultats. En effet, on ignore à ce stade si les facteurs de risque sont les mêmes que l'on soit plus ou moins atteint. Ce possible biais de sélection est important à considérer au regard de la validité externe de l'étude. Nos résultats s'appliquent peut-être ainsi de façon préférentielle aux patients qui ont des symptômes plutôt francs de DACD.

En second lieu, mentionnons la possibilité que des patients ayant reçu un diagnostic de DACD à l'HCLM soient demeurés inconnus du service de prévention des infections. On peut imaginer que des facteurs probablement humains (oubli, problème de communication...) pourraient exceptionnellement survenir et entraîner l'exclusion d'un nombre très marginal de cas. Cette probabilité apparaît toutefois infime. Vu le caractère très aléatoire de ce type d'erreur, il est impossible de prédire comment cela a pu affecter nos résultats. On peut cependant supposer que l'impact est négligeable.

Enfin, il faut noter que parmi les patients qui ont développé des symptômes après avoir reçu leur congé de l'HCLM, certains ont pu consulter dans d'autres milieux et subir des tests qui ont été analysés dans d'autres laboratoires que celui de l'hôpital. On peut supposer, selon toute vraisemblance, que de tels cas sont survenus. On peut émettre l'hypothèse que les patients qui ont été malades peu après leur hospitalisation ont pu, en plus grande proportion, faire un lien entre leurs symptômes et cette dernière ou ont préféré consulter à l'hôpital puisque leur dossier y était à jour. Selon la même logique, on peut penser que plus les symptômes sont survenus tardivement à la suite de l'hospitalisation, plus les chances que les patients aient consulté ailleurs qu'à l'HCLM apparaissent grandes. Selon des données de surveillance canadiennes datant de 1997, 93% de 269 patients ayant développé la DACD ont été diagnostiqués en cours d'hospitalisation. Seulement 7% des patients ont développé des symptômes à la suite d'une hospitalisation et ont dû être réadmis pour DACD (Miller et al., 2002). Des données issues de la surveillance effectuée au cours des six premiers mois de 2004 indiquent que, parmi l'ensemble des cas de DACD de l'HCLM, une proportion d'environ 22% ont été confirmés au laboratoire de l'hôpital après avoir reçu un premier congé (Frenette, Lussier, Lecorre, Duchesne, et Delorme, 2004). En l'absence de données sur le profil de consultation des patients qui ont quitté l'HCLM, il est difficile de savoir combien de patients ont été diagnostiqués dans un autre milieu. On peut toutefois penser que cette proportion est relativement faible. On peut conclure que les résultats de notre étude s'appliquent probablement mieux aux patients qui développent des symptômes en cours d'hospitalisation, comparativement à ceux qui reçoivent un diagnostic après leur congé.

## 6.4.2 Biais d'information

### 6.4.2.1 Erreurs de classification non différentielle de l'exposition

Quelques biais d'information sont susceptibles d'avoir agi dans cette étude. D'abord, mentionnons que cinq étudiants, dont la candidate à la maîtrise, ont été impliqués dans la collecte de données. Certaines précautions ont été prises pour limiter les répercussions de l'utilisation de plusieurs évaluateurs : 1) les étudiants avaient une formation de base en médecine ou en pharmacie; 2) une même personne (Mme Carole Delorme, pharmacienne) a formé tous les étudiants à collecte (où chercher l'information, comment l'interpréter; comment l'inscrire...); 3) les cinq à dix premiers dossiers complétés par chaque étudiant ont été systématiquement revus par la même personne et une rétroaction a été faite à l'étudiant; 4) des sections précises du questionnaire ont été corrigées pour l'ensemble des dossiers par l'étudiante à la maîtrise (entre autres, les comorbidités), par une pharmacienne (entre autres, les antibiotiques) et par un microbiologiste (entre autres, les antibiotiques et l'évolution clinique) et 5) pour les données collectées à l'été 2004, 10% des 117 dossiers ont été revus de façon exhaustive par l'étudiante à la maîtrise qui a pu faire certaines recommandations, notamment que certaines informations (par exemple, la chambre et le service au moment du diagnostic) soient systématiquement vérifiées. Malgré l'ensemble de ces précautions, la fidélité inter-juges demeure probablement imparfaite. La fidélité intra-juge n'a pas été quantifiée. Ces sources possibles d'erreurs ont probablement autant affecté les données colligées pour les cas que celles colligées pour les témoins et, dans ce sens, peuvent être responsable d'un biais conservateur qui sous-estime la force de l'association entre les variables indépendantes et la DACD.



Un autre biais possible, mais commun à la plupart des études du genre, est que l'observance des patients à leur médication, particulièrement en dehors des périodes d'hospitalisation, est inconnue. Dans le cadre de cette étude, la médication prescrite a été considérée comme ayant été reçue. Or, en contexte réel, l'observance peut être beaucoup plus faible. Cela a pu mener, par exemple, à surestimer la durée réelle du traitement antibiotique ou à considérer que des médicaments antiulcéreux étaient reçus à domicile alors que ce n'était pas le cas. Puisque cette erreur systématique a été susceptible d'intervenir autant parmi les cas que les témoins, cela a pu contribuer à sous-estimer la force d'association entre les variables à l'étude et la maladie.

En ce qui concerne l'évaluation des comorbidités, qui semblait simple *a priori*, elle a été plus complexe à effectuer que prévu. En révisant les notes d'évolution et de consultation ainsi que les feuilles sommaires, on a parfois constaté certaines contradictions, par exemple entre l'opinion de deux consultants ou entre celle du médecin traitant et celle d'un consultant, etc. Dans certains cas, il fallait exercer un certain jugement clinique afin de trouver le diagnostic qui semblait le plus juste. Pour assurer une certaine uniformité dans ce jugement, la candidate à la maîtrise a révisé l'ensemble des dossiers quant aux comorbidités. Malgré cette initiative, il est possible que quelques erreurs subsistent quant à leur évaluation. Étant donné la démarche systématique qui a été utilisée tant pour les dossiers des cas que ceux des témoins pour relever les pathologies présentes à l'admission<sup>13</sup>, il est probable que ce type d'erreur ait affecté de façon semblable les deux groupes. Ceci a pu sous-estimer la force d'association entre certaines pathologies sous-jacentes et la DACD.

---

<sup>13</sup> Cette démarche comprenait une révision de toutes les feuilles sommaires antérieures, de la consultation à l'urgence, de la note d'admission et des consultations des trois premiers jours d'hospitalisation.

De la même façon, la provenance des patients n'était pas une information nécessairement facile à trouver au dossier. Bien que la feuille admission/sortie, qui est par ailleurs saisie dans Med-Écho, comporte une case « provenance », il s'agit de la provenance avant d'être hospitalisé (par exemple, urgence ou clinique externe) et non pas de la provenance à l'arrivée à l'hôpital (par exemple, domicile ou CHSLD). Cette dernière information a donc été recherchée sur la feuille d'admission de l'urgence et dans différentes notes au dossier. Il est possible que certaines erreurs de classification de la provenance aient été commises à la fois concernant les cas et les témoins.

De façon générale, pour l'ensemble des variables, il se peut que des erreurs aient été commises à cause de certaines « difficultés techniques », par exemple, dossiers en désordre, écriture difficile à lire, etc. Ce type d'erreur a pu être commis sans égard au statut de cas ou de témoin et a pu amener une sous-estimation de la force d'association avec la DACD.

#### 6.4.2.2 Erreurs de classification différentielle de l'exposition

Lors de la revue des dossiers, le statut de cas/témoin était préalablement connu de l'évaluateur qui consultait une liste à cet effet. Il apparaît difficile de procéder autrement, dans la mesure où l'évaluateur devait relever les facteurs de risque potentiels antérieurement au diagnostic (pour les cas) ou au congé (pour les témoins). Puisqu'un examen attentif du dossier était nécessaire (lecture des feuilles sommaires, des notes de consultation, de certaines notes d'évolution), cette information était de toute façon très facilement accessible. Même si les évaluateurs ont fait preuve d'une grande rigueur, il est possible qu'ils se soient involontairement laissé affecter par leur connaissance de ce statut, ce qui a pu se traduire par

---

une recherche plus intensive des facteurs de risque des cas, comparativement aux témoins. Cela pourrait amener une surestimation des rapports de cotes. Par contre, on peut noter que les dossiers des cas étaient en moyenne plus longs (dossiers avec de nombreux tomes, données supplémentaires à colliger concernant le traitement et l'évolution) et complexes à analyser et que cela pouvait amener des difficultés supplémentaires (lassitude, oublis...) lors de l'extraction des données. En comparaison, les dossiers des témoins apparaissaient clairs et l'extraction des informations en était simplifiée.

#### 6.4.2.3 Erreurs de classification différentielle de la maladie

Il faut mentionner la possibilité que des tests diagnostiques du *C. difficile* soient des faux négatifs. Les caractéristiques du test TRIAGE<sup>®</sup> micro et de la culture cellulaire ont précédemment été exposées : rappelons que dans le cadre d'une étude menée à l'HCLM, l'emploi combiné de ces deux tests a démontré une grande sensibilité (Frenette et D'Abramo, 2004). Il est néanmoins possible qu'un petit nombre de patients avec DACD aient présenté des résultats négatifs aux tests. Le diagnostic de DACD a pu être posé autrement chez quelques patients (par exemple, par la colonoscopie), mais le diagnostic a probablement aussi été rejeté chez certains patients moins malades. Puisque les témoins présentant des diarrhées n'ont pas été exclus, il est donc théoriquement possible que des patients considérés comme des témoins dans notre étude étaient, en réalité, des cas. Le fait d'avoir potentiellement considéré des cas réels à tort comme des témoins a pu sous-estimer la force d'association de facteurs de risque avec la DACD.

### 6.4.3 Biais de confusion

Dans cette étude, plusieurs moyens ont été pris pour limiter les biais de confusion. Lors de l'échantillonnage, un appariement des témoins aux cas a été effectué. De plus, des facteurs de confusion potentiels connus (l'âge, le sexe, les comorbidités) ont été pris en considération dans les analyses. Il est cependant possible que d'autres facteurs encore inconnus aient pu induire de la confusion lors des analyses.

### 6.4.4 Validité statistique et précision

Bien que limitée par le nombre de dossiers revus et les ressources humaines et financières, la puissance de cette étude est néanmoins avantageusement supérieure à la plupart des études du même type déjà menées sur le sujet.

Notons par ailleurs que plus un facteur de risque (par exemple, un antibiotique) est rare, plus la puissance statistique est réduite, ce qui peut empêcher de montrer une association existante. Certains facteurs de risque de la DACD auraient pu passer inaperçus à cause de leur rareté et conséquemment d'un manque de puissance statistique.

Enfin, rappelons que nous avons fixé un seuil alpha de 0,05 afin de considérer une association significative entre un facteur de risque et la survenue de la DACD. Étant donné que nous avons effectué 4 modèles d'analyse multivariée, nous aurions pu fixer un seuil de  $0,05 / 4 = 0,0125$ . En utilisant ce nouveau seuil pour chacune des analyses multivariées, les variables suivantes sont statistiquement associées à la DACD : MV 1) la céfoxitine, la vancomycine intraveineuse, les quinolones et la chimiothérapie; MV 2) l'âge, la céfoxitine,

la chimiothérapie, l'alimentation entérale, les quinolones et la durée totale de l'antibiothérapie; MV 3) la chimiothérapie et la durée de l'antibiothérapie avec les quinolones; MV 4) l'âge, la chimiothérapie et le nombre total d'antibiotiques. Nous observons certaines différences avec ce seuil de 0,0125 : l'âge n'est plus statistiquement significatif dans les modèles 1 et 3, les aminoglycosides n'apparaissent plus dans les modèles 1 et 2, l'alimentation entérale n'est demeurée que dans le modèle 2, la durée de l'antibiothérapie avec les carbapénems n'apparaît plus dans le modèle 3 et enfin, dans les modèles intégrant les variables sommatives du traitement, une seule des deux variables est mise en évidence (durée totale de l'antibiothérapie dans le modèle 2 et nombre total d'antibiotiques dans le modèle 4). Selon ces analyses, les variables les plus fortement associées à la DACD sont la chimiothérapie, les quinolones et la céfoxitine. Cependant, le reste de la discussion et la conclusion qui suivent se concentrent sur les résultats obtenus avec les modèles multivariés présentés précédemment, lesquels utilisent le seuil alpha de 0,05.

#### 6.4.5 Validité externe

Dans la mesure où il est possible, pour les raisons mentionnées plus haut, que certains cas théoriquement éligibles n'aient pas été inclus dans l'étude, il se peut que l'échantillon utilisé ne soit pas totalement exhaustif. Une certaine prudence est donc de mise avant de généraliser les résultats à l'ensemble de la population des cas. Les conclusions de cette étude ne s'appliquent donc pas nécessairement à toute la population des cas de DACD nosocomiale, mais aux cas relativement plus sévères diagnostiqués dans un centre hospitalier de soins aigus.

Il faut enfin se rappeler que cette étude s'inscrit dans un contexte bien précis. Il s'agit d'une éclosion attribuée à une souche clonale particulière dans un centre hospitalier de soins aigus du Québec. Ainsi, les facteurs de risque que nous avons trouvés pourraient ne pas être les mêmes en période endémique et ne seraient probablement pas applicables dans leur intégralité au contexte d'une éclosion avec une souche différente. Dans l'avenir, il faudra donc interpréter cette étude au regard de son contexte avant de la comparer avec d'autres situations ou d'émettre des recommandations.

## 6.5 Recommandations

Rappelons que, dans cette étude, les principaux facteurs de risque identifiés de DACD nosocomiale sont l'administration de chimiothérapie, le recours à l'alimentation entérale, l'antibiothérapie avec les quinolones, le nombre total d'antibiotiques reçus et la durée totale de l'antibiothérapie. En revanche, les aminoglycosides sont des antibiotiques qui semblent protecteurs. Par ailleurs, le fait d'inclure ou non les variables sommatives du traitement a un impact notable sur les résultats.

Ce projet visait principalement à dégager des pistes utiles pour prioriser les efforts de prévention de la DACD. La plupart des recommandations qui découlent de ce projet sont destinées plus particulièrement aux cliniciens et s'énoncent comme suit :

- 1) Être conscient que, parmi l'ensemble des facteurs de risque connus de DACD, la chimiothérapie a un impact très important sur la vulnérabilité du patient quant au développement de la DACD.
- 2) S'assurer que les mesures d'hygiène de base sont respectées lors de l'administration d'alimentation entérale (lavage des mains...).
- 3) Encourager l'utilisation des aminoglycosides.
- 4) Limiter l'usage des quinolones.
- 5) Dans la mesure du possible, privilégier une monothérapie antibiotique ciblée.
- 6) Limiter la durée de l'antibiothérapie.
- 7) Utiliser de façon préférentielle des antibiotiques non (ou moins) associés à la DACD.

Par ailleurs, on ne peut mettre trop d'emphasis sur les recommandations générales qui ont permis de contrôler cette éclosion :

- 1) Poursuivre la surveillance active des cas de DACD.
- 2) Poursuivre la surveillance des antibiotiques.
- 3) Poursuivre l'application des mesures de prévention : les pratiques d'hygiène de base (lavage des mains...), le nettoyage et la désinfection de l'environnement.
- 4) Appliquer les mesures de contrôles appropriées : précautions de contact, isolement, nettoyage et désinfection de l'environnement.

Enfin, quelques recommandations s'adressent plus particulièrement aux chercheurs et concernent les études à venir sur les facteurs de risque de la DACD:

- 1) Considérer le nombre total d'antibiotiques et la durée totale de l'antibiothérapie lors de l'étude de l'association entre les antibiotiques et la DACD.
- 2) Accorder de l'importance aux facteurs qui concernent le milieu de soins et qui sont plus souvent négligés, probablement parce qu'ils sont plus complexes à évaluer.
- 3) Répéter les études sur les facteurs de risque de façon périodique afin de valider si les résultats de notre étude sont toujours applicables, en particulier en dehors d'une période épidémique.
- 4) Encourager une consignation précise, systématique et idéalement informatisée de l'information dans les dossiers médicaux, ce qui faciliterait la recherche future.



## **Chapitre 7**

### **7. Conclusion**

Cette étude aura contribué à mieux comprendre les facteurs de risque de la DACD et les enjeux qui y sont reliés. Si on la compare à d'autres études québécoises récentes, plusieurs des résultats obtenus vont dans le même sens, soit le risque associé à l'alimentation entérale, à l'usage des quinolones et au nombre élevé d'antibiotiques (Loo et al., 2005; Pépin et al., 2005). La chimiothérapie et la céfoxitine sont d'autres facteurs de risque associés à la DACD dans notre étude. Par contre, les aminoglycosides apparaissent protecteurs. En outre, ce projet de recherche est, à notre connaissance, le premier à considérer la durée totale de l'antibiothérapie, sans égard aux types individuels d'antibiotiques administrés.

Notre étude a mis en relief la difficulté d'étudier l'association des antibiotiques avec la DACD et le fait que l'inclusion ou l'exclusion de certaines variables sommatives peut affecter les résultats. Ceci explique sans doute en partie la divergence des résultats observés dans la littérature.

L'éclosion de DACD qui est survenue à l'HCLM en 2004 a mis à l'épreuve de façon importante le système de soins. Elle a permis de mettre en lumière que les ressources en prévention des infections étaient primordiales et méritaient d'être accrues, que les pratiques d'hygiène et de salubrité devaient être renforcées et que les aménagements physiques devaient être repensés voire parfois rénovés. Malgré tout, l'HCLM, comme d'autres milieux au Québec, a brillamment relevé le défi. Grâce à la mobilisation de nombreux acteurs et au travail d'équipe, le nombre de cas de DACD de l'HCLM a chuté de façon marquée entre

2004 et 2006. En moins de deux ans, une réduction de 86% des cas a été observée, alors que les données issues de la littérature laissait espérer, au mieux, une baisse de 30% avec l'application des mesures de prévention et de contrôle recommandées (Haley et al., 1985). Cette histoire est celle d'un beau succès.

## **Remerciements**

Je tiens à remercier ceux et celles qui m'ont épaulée tout au long de ce travail. Merci à mes directeurs, Dr Charles Frenette, Dr François Milord et Pr Jacques Lemaire qui se sont investis tout au long de ce projet. Merci de m'avoir communiqué votre enthousiasme et votre soif de science. Merci de m'avoir encadrée et encouragée. Merci aussi à Julie Duchesne et Carole Delorme, co-chercheuses, pour leur engagement sans faille. Merci aux étudiants qui m'ont aidée à faire la collecte de données et ont réussi à égayer ces longues journées passées aux archives : Maxime Doré, Philippe-Antoine Miclette Ménard, Lysanne Marcel et Anick Morin. Merci à Dre Isabelle Lecorre et aux infirmières en prévention des infections d'avoir donné réponse à mes nombreuses interrogations. Merci à Dre Maryse Guay de m'avoir éclairée de ses précieux conseils. Un gros merci enfin à Suzanne Pilon, Lynn Hébert et Nicole Bouchard qui ont été généreuses de leur temps et de leurs efforts. J'aimerais également remercier l'Institut national de santé publique qui a financé ce projet.

J'aimerais dire un merci tout spécial à mes proches qui m'ont soutenue et m'ont aidée dans les moments où j'en avais le plus besoin. Merci à ma mère, pour ses bons mots au bon moment. Merci à mon père de m'avoir transmis sa persévérance. Merci à Christian, d'avoir été présent et patient. Merci à Marie d'avoir été à l'écoute. C'est vous qui m'avez insufflé l'énergie nécessaire à cet accomplissement. À vous, un gros MERCI!

## Liste des références

- Barbut, F., & Petit, J. C. (2001). Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect*, 7(8), 405-410.
- Barth, H., Aktories, K., Popoff, M. R., & Stiles, B. G. (2004). Binary bacterial toxins: biochemistry, biology, and applications of common Clostridium and Bacillus proteins. *Microbiol Mol Biol Rev*, 68(3), 373-402, table of contents.
- Bartlett, J. G. (2002). Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 346(5), 334-339.
- Beaucage, C., & Bonnier Viger, Y. (1996). *Épidémiologie appliquée: une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé*. Montréal: Gaëtan Morin Éditeur.
- Berrington, A., Borriello, S. P., Brazier, J., Duckworth, G., Foster, K., Freeman, R., et al. (2004). National Clostridium difficile Standards Group: Report to the Department of Health. *J Hosp Infect*, 56 Suppl 1, 1-38.
- Bliss, D. Z., Johnson, S., Savik, K., Clabots, C. R., Willard, K., & Gerding, D. N. (1998). Acquisition of Clostridium difficile and Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med*, 129(12), 1012-1019.
- Chang, V.T., & Nelson, K. (2000). The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis*, 31(3), 717-22.

- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383.
- Comité sur les infections nosocomiales du Québec pour l'Institut national de santé publique du Québec. (2005). *Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au Clostridium Difficile au Québec. Lignes directrices intérimaires pour les centres hospitaliers*. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec.
- Comité sur les infections nosocomiales du Québec pour l'Institut national de santé publique du Québec. (2004). *Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au Clostridium Difficile au Québec. Lignes directrices intérimaires pour les centres hospitaliers*. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec.
- de Groot, V., Beckerman, H., Lankhorst, G. J., & Bouter, L. M. (2003). How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*, 56(3), 221-229.
- Dial, S., Alrasadi, K., Manoukian, C., Huang, A., & Menzies, D. (2004). Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*, 171(1), 33-38.
- Eggertson, L. (2004). C. difficile: by the numbers. *CMAJ*, 171(11), 1331-1332.
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*, 23, 455-468.
- Fortin, É., Frenette, C., Gingras, S., Gourdeau, M., Hubert, B., pour l'Institut national de santé publique du Québec. (2005). *Surveillance des diarrhées associées à Clostridium Difficile au Québec. Résultats préliminaires du 22 août au 13 novembre 2004*. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec.
- Frenette, C., & D'Abramo, C. (2004). Évaluation du test TRIAGE R pour le diagnostic rapide du Clostridium difficile. *Présenté lors du Symposium de l'AMMIQ*.
- Frenette, C., Lussier, N., Lecorre, I., Duchesne, J., & Delorme, C. (2004). Clostridium difficile nosocomial à l'HCLM de janvier à juin 2004. *Présenté dans le cadre du Symposium de l'AMMIQ (2004)*.
- Gaynes, R., Rimland, D., Killum, E., Lowery, H. K., Johnson, T. M., 2nd, Killgore, G., et al. (2004). Outbreak of Clostridium difficile infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis*, 38(5), 640-645.
- Gerding, D. N., Johnson, S., Peterson, L. R., Mulligan, M. E., & Silva, J., Jr. (1995). Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 16(8), 459-477.

- Gerding, D. N., Olson, M. M., Peterson, L. R., Teasley, D. G., Gebhard, R. L., Schwartz, M. L., et al. (1986). Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-control epidemiologic study. *Arch Intern Med*, 146(1), 95-100.
- Guyot, A., & Barrett, S. P. (2001). What is an appropriate control group to identify risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhoea? *J Antimicrob Chemother*, 48(5), 747-748.
- Haley, R. W., Culver, D. H., White, J. W., Morgan, W. M., Emori, T. G., Munn, V. P., et al. (1985). The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*, 121(2), 182-205.
- Hall, I. C., & O'Toole, E. (1935). Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. *Am J Dis Child*, 49, 390-402.
- Hirschhorn, L. R., Trnka, Y., Onderdonk, A., Lee, M. L., & Platt, R. (1994). Epidemiology of community-acquired Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Infect Dis*, 169(1), 127-133.
- Hyland, M., Ofner-Agostini, M., Miller, M., Paton, S., Gourdeau, M., Ishak, M., et al. (2001). N-CDAD in Canada: Results of the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program 1997 N-CDAD Prevalence Surveillance Project. *Can J Infect Dis*, 12(2), 81-88.
- Johnson, S., & Gerding, D. N. (1998). Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*, 26(5), 1027-1034; quiz 1026-1035.
- Karlstrom, O., Fryklund, B., Tullus, K., & Burman, L. G. (1998). A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden. The Swedish C. difficile Study Group. *Clin Infect Dis*, 26(1), 141-145.
- Kelly, C. P., Pothoulakis, C., & LaMont, J. T. (1994). Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med*, 330(4), 257-262.
- Kyne, L., Hamel, M. B., Polavaram, R., & Kelly, C. P. (2002). Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis*, 34(3), 346-353.
- Kyne, L., Sougioultzis, S., McFarland, L. V., & Kelly, C. P. (2002). Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23(11), 653-659.
- Kyne, L., Warny, M., Qamar, A., & Kelly, C. P. (2000). Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*, 342(6), 390-397.

- Lachin, J. M. (2000). *Biostatistical Methods: The Assessment of Relative Risks*. Toronto: John Wiley & Sons.
- Loo, V. G., Poirier, L., Miller, M. A., Oughton, M., Libman, M. D., Michaud, S., et al. (2005). A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*, 353(23), 2442-2449.
- McCusker, M. E., Harris, A. D., Perencevich, E., & Roghmann, M. C. (2003). Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis*, 9(6), 730-733.
- McFarland, L. V., Mulligan, M. E., Kwok, R. Y., & Stamm, W. E. (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*, 320(4), 204-210.
- McFarland, L. V., Surawicz, C. M., & Stamm, W. E. (1990). Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis*, 162(3), 678-684.
- Miller, M. A., Hyland, M., Ofner-Agostini, M., Gourdeau, M., & Ishak, M. (2002). Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23(3), 137-140.
- Muto, C. A., Pokrywka, M., Shutt, K., Mendelsohn, A. B., Nouri, K., Posey, K., et al. (2005). A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26(3), 273-280.
- Nath, S. K., Salama, S., Persaud, D., Thornley, J. H., Smith, I., Foster, G., et al. (1994). Drug risk factors associated with a sustained outbreak of *Clostridium difficile* diarrhea in a teaching hospital. *Can J Infect Dis*, 5(6), 270-275.
- Pépin, J., Saheb, N., Coulombe, M. A., Alary, M. E., Corriveau, M. P., Authier, S., et al. (2005). Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*, 41(9), 1254-1260.
- Pépin, J., Valiquette, L., Alary, M. E., Villemure, P., Pelletier, A., Forget, K., et al. (2004). *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*, 171(5), 466-472.
- Pépin, J., Valiquette, L., & Cossette, B. (2005). Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ*, 173(9), 1037-1042.

- Poutanen, S. M., & Simor, A. E. (2004). Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ*, 171(1), 51-58.
- Poxton, I. R., McCoubrey, J., & Blair, G. (2001). The pathogenicity of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect*, 7(8), 421-427.
- Rothman, K. J., & Greenland, S. (1998). *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rudensky, B., Rosner, S., Sonnenblick, M., van Dijk, Y., Shapira, E., & Isaacsohn, M. (1993). The prevalence and nosocomial acquisition of Clostridium difficile in elderly hospitalized patients. *Postgrad Med J*, 69(807), 45-47.
- Samore, M. H. (1993). Epidemiology of nosocomial Clostridium difficile infection. *Compr Ther*, 19(4), 151-156.
- Shim, J. K., Johnson, S., Samore, M. H., Bliss, D. Z., & Gerding, D. N. (1998). Primary symptomless colonisation by Clostridium difficile and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet*, 351(9103), 633-636.
- Spigaglia, P., & Mastrantonio, P. (2002). Molecular analysis of the pathogenicity locus and polymorphism in the putative negative regulator of toxin production (TcdC) among Clostridium difficile clinical isolates. *J Clin Microbiol*, 40(9), 3470-3475.
- Thibault, A., Miller, M. A., & Gaese, C. (1991). Risk factors for the development of Clostridium difficile-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 12(6), 345-348.
- Walker, K. J., Gilliland, S. S., Vance-Bryan, K., Moody, J. A., Larsson, A. J., Rotschafer, J. C., et al. (1993). Clostridium difficile colonization in residents of long-term care facilities: prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc*, 41(9), 940-946.
- Wilson, K. H., Sheagren, J. N., & Freter, R. (1985). Population dynamics of ingested Clostridium difficile in the gastrointestinal tract of the Syrian hamster. *J Infect Dis*, 151(2), 355-361.
- Yip, C., Loeb, M., Salama, S., Moss, L., & Olde, J. (2001). Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 22(9), 572-575.
- Zadik, P. M., & Moore, A. P. (1998). Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhoea due to Clostridium difficile. *J Hosp Infect*, 39(3), 189-193.



## **Annexes**

### **Annexe A : Tableau synthèse des études consultées**

# Études présentées en ordre chronologique

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
États-Unis Gerding et al. 1986	109 cas et 108 témoins appariés <i>Minneapolis Veterans Administra- tion Medical Center</i> 01/1982 à 01/1983	Étude cas- témoins prospective avec appariement 1 : 1 selon unité, DA (± 2 sem), type d'intervention chirurgicale (pour patient ayant subi chirurgie) ou diagnostic principal (pour patient n'ayant pas subi chirurgie)	Inclusion de patients consentants  Cas DACD: 1) diarrhée (≥ 6 selles non formées sur une période de 36 h) Et 2) culture + pour CD et/ou détection toxine + et/ou CPM à la biopsie  Cas DACD nosocomiale : 1) début diarrhée ≥ 48 h après l'admission Ou 2) diarrhée à l'admission et histoire d'hospitalisation dans les 2 sem précédentes  Témoin : Patient hospitalisé pendant la période à l'étude, n'ayant pas présenté de diarrhée; tout témoin a eu une culture CD en cours d'hospitalisation	VD : DACD nosocomiale (surtout) et communautaire  VI : antibiotiques et autres médicaments < 2 sem début de diarrhée, âge, diagnostics, comorbidités, radiothérapie  Dossiers médicaux papier	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  Parmi un échantillon initial de 149 cas, 40 ont été diagnostiqués par la culture de selles seulement et ont fait l'objet d'analyses séparées. Les résultats suivant portent sur les 109 cas restants et leurs 108 témoins appariés.  97% des cas vs 21 % des témoins ont eu culture CD + (p < 0,001)  96% des cas vs 5 % des témoins ont eu toxine + (p < 0,001)  95% des cas vs 6 % des témoins ont eu à la fois une culture et une toxine + (p < 0,001)  Durée de séjour <sup>1</sup> moyenne de 28,3 jours chez les cas vs 21,3 jours chez les témoins (p < 0,002)  Infection active → Cas = 76% et témoins = 45% (p < 0,001)  Maladie cardio-vasculaire sous-jacente chez 60% des cas et 73% des témoins (p < 0,05)  ≥ 1 ATB → Cas = 92% et témoins = 82% (p < 0,05) ≥ 2 ATB → Cas = 73% et témoins = 52% (p < 0,002) Clindamycine → Cas = 39% et témoins = 18% (p < 0,001)  Antiacides → Cas = 42% et témoins = 19% (p < 0,001) Analgésiques → Cas = 53% et témoins = 77% (p < 0,001) Laxatifs → Cas = 44% et témoins = 67% (p < 0,001) Émollients fécaux → Cas = 21% et témoins = 40% (p < 0,01) Lavements → Cas = 12% et témoins 30% (p < 0,002)	Contexte d'éclosion  Patients recrutés avec diarrhée puis si CD +, étude dossier faite  Les 109 cas et 108 témoins sont tirés d'un échantillon plus large de 149 cas et 148 témoins; parmi les 149 cas, 87% étaient des cas nosocomiaux  Taux élevé de colonisation asymptomatique parmi les témoins  Analyses statistiques ne tiennent pas compte de l'appariement  Une plus grande proportion de cas a reçu un (des) antibiotique(s)  Le fait d'exiger que les témoins soient exempts de diarrhée a pu introduire un biais de sélection; les auteurs croient que cela pourraient en partie expliquer l'utilisation plus fréquente d'analgésiques, laxatifs, émollients fécaux et lavements dans ce groupe

<sup>1</sup> Durée de séjour jusqu'au début de la diarrhée (cas) ou jusqu'à la culture de selles (témoins).

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
É-U McFarland et al. 1990	399 patients adultes <i>Harborview Medical Center</i> 09/85 à 08/86	Étude de cohorte prospective	<p>-Inclusion des pts (consentants) admis consécutivement dans une unité de médecine générale adulte pendant période à l'étude</p> <p>-Exclusion si durée séjour prévue &lt; 48 h ou culture CD + à l'admission ou difficulté importante à communiquer en anglais ou consentement impossible à obtenir</p> <p>Définition cas : diarrhée (≥ 3 selles molles de pendant ≥ 2 jours consécutifs) sans autre cause apparente que le CD avec culture + pour CD en cours d'hospitalisation et association temporelle entre la diarrhée et la culture +</p>	<p>VD: DACD nosocomiale ou pas</p> <p>VI : ATB ≤ 4 semaines de l'admission, toute médication pendant l'hospitalisation, interventions médico-chirurgicales, index de comorbidité (Horn<sup>2</sup>), âge, durée de séjour</p> <p>Questionnaire administré quotidiennement par entrevue et revue des dossiers médicaux papier</p> <p>Culture CD faite à l'admission puis aux 3-4 jours pendant l'hospitalisation des participants à la cohorte</p>	<p><u>Données descriptives et analyses UV:</u></p> <p>31 cas de DACD, parmi lesquels 26 (84%) ont été exposés aux ATB</p> <p>Âge 41-60 ans (vs 18-40 ans → RR = 1) → RR = 6,64; 1,01-40,17</p> <p>61-75 ans (vs 18-40 ans) → RR = 11,77; 2,46-56,39</p> <p>&gt; 75 ans (vs 18-40 ans) → RR = 14,30; 3,27-62,51</p> <p>Horn 4 (vs Horn 1 → RR = 1) → RR = 11,80; 2,73-50,99</p> <p>Durée de séjour 15-114 jours (vs 2-4 jours → RR = 1) → RR = 5,09; 1,12-23,15</p> <p><u>Analyses MV :</u></p> <p>Âge 41-60 ans (vs 18-40 ans → RR = 1) → RR = 5,76; 1,23-26,99</p> <p>61-75 ans (vs 18-40 ans) → RR = 9,56; 2,17-42,06</p> <p>&gt; 75 ans (vs 18-40 ans) → RR = 7,86; 1,80-34,41</p> <p>Horn 4 (vs Horn 1 → RR = 1) → RR = 5,18; 1,20-22,25</p> <p>Céphalosporines pendant 1 sem (vs aucune céphalosporine → RR = 1) → RR = 2,07; 1,12-3,84</p> <p>Pénicillines (autres qu'ampicilline) pendant 8-14 j (vs aucune pénicilline → RR = 1) → RR = 3,41; 1,48-7,86</p> <p>Lavements → RR = 3,26; 1,51-7,02</p> <p>Stimulants G-I → RR = 3,06; 1,67-5,60</p> <p>Émollients fécaux → RR = 1,74; 1,02-3,00</p>	<p>Exposition aux ATB et autres médicaments recueillie à l'aveugle</p> <p>Après consentement initial, aucune perte de suivi ni refus de participer</p> <p>Peu de cas (31), faible puissance, peu de précision (IC larges)</p> <p>Médicaments (autres que ATB) pris en compte sont ceux de l'hospitalisation seulement</p> <p>À ma connaissance, 1<sup>ère</sup> étude à considérer la durée des classes individuelles d'ATB</p> <p>Contexte endémique et non épidémique</p> <p>Puisque des cultures CD étaient faites régulièrement chez les participants, améliore les chances de détecter tous les cas</p> <p>Patients n'ont pas tous reçu d'ATB</p> <p>Pour limiter la possibilité de biais de sélection,</p>

<sup>2</sup> L'index de Horn comporte 4 niveaux : I-léger (une seule maladie sous-jacente légère), II-moderé (une maladie plus sévère avec rétablissement prévu sans complication), III-sévère (une maladie majeure ou des complications ou plusieurs conditions nécessitant un traitement) et IV-extrêmement sévère (une maladie catastrophique qui peut mener au décès).

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
						comparaison de caractéristiques sociodémographiques des patients exclus (patients trop malades pour fournir leur consentement, non anglophones ou ayant refusé de participer) avec celles des participants à l'étude
Canada Thibault et al., 1991	26 cas et 26 témoins appariés Hôpital général de Montréal (QC) 01/1989- 04/1989	Étude cas- témoins rétrospective avec appariement 1 :1 selon âge (± 10 ans), sexe, unité d'admission et DA (± 10 jours)	Échantillon de convenance de 26 cas (comprenant tous les cas des 3 unités les plus affectées) parmi 78 cas sur cette période de 4 mois  Cas : 1) Présence diarrhée (≥ 2 selles non formées sur une période ≥ 24 heures) et 2) Détection de toxines + et/ou culture + Et 3) Administration d'un traitement spécifique à la DACD suivant le diagnostic  Témoin : aucun n'a présenté de diarrhée pendant l'hospitalisation	V D: DACD nosocomiale ou pas  VI : âge, sexe, durée d'hospitalisation <sup>3</sup> , antibiotiques, médicaments gastro- intestinaux, interventions chirurgicales, comorbidités  Revue des dossiers papier	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  Chirurgie gastro-intestinale pendant l'hospitalisation → RC = 7,9; 1,9-35 (p = 0,004) Néomycine → RC = 15,6; 1,7-92 (p = 0,012) Clindamycine → RC = 15,6; 1,7-92 (p = 0,005) Métronidazole → RC = 5,7; 1,4-25 (p = 0,02)  Nombre moyen d'antibiotiques (différents) administrés de 4,2 chez cas vs à 1,4 chez témoins (p < 0,001)  <u>Analyses MV :</u>  Chirurgie gastro-intestinale pendant l'hospitalisation → RC = 4,7; 1,0-21,0 (p < 0,001)  Nombre d'ATB (différents) administrés → RC = 1,6; 1,1- 2,4 (p < 0,001)	Contexte d'éclosion  Choix d'un échantillon de convenance rend susceptible aux biais de sélection  Médication pré-hospitalière non-considérée  Nombre total d'ATB considéré  Difficile de distinguer le risque induit par l'intervention chirurgicale elle-même de celui associé aux antibiotiques administrés en péri-opératoire  Auteurs avancent l'hypothèse que le métronidazole est souvent donné en combinaison avec d'autres ATB pour expliquer qu'il apparaisse comme un FR  Analyses ne tiennent pas compte de l'appariement

<sup>3</sup> Durée d'hospitalisation de l'admission jusqu'au début de la diarrhée (cas) ou jusqu'au congé (témoins).

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
						Peu de prise en considération des mécanismes de transmission du CD pendant l'éclosion  Témoins n'ont pas tous reçu ≥ un ATB
	18 cas de chirurgie et 18 témoins de chirurgie appariés Hôpital général de Montréal (QC) 01/1989-04/1989	Étude cas-témoins rétrospective avec appariement 1 : 1 selon DA (± 10 jours), unité et type d'intervention chirurgicale	À partir de l'échantillon de convenance initial de 26 cas (voir ci-haut), restriction aux 18 patients hospitalisés en chirurgie  Cas : définition idem ci-haut + devait être hospitalisé en chirurgie  Témoin : devait être hospitalisé en chirurgie; aucun n'a présenté de diarrhée pendant l'hospitalisation	V D: DACD nosocomiale ou pas  VI : âge, sexe, durée d'hospitalisation <sup>4</sup> , antibiotiques, médicaments gastro-intestinaux, comorbidités  Revue des dossiers papier	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  Nombre moyen d'ATB (différents) administrés de 3,1 chez cas vs de 1,9 chez témoins (p < 0,005)	Voir commentaires ci-haut
Canada Nath et al. 1994	80 cas et 80 témoins appariés <i>Henderson General Hospital</i> (ON) 10/1991-05/1993	Étude cas-témoins avec appariement 1 : 1 selon âge, diagnostic d'admission et unité d'admission	Au total, 170 cas survenus pendant la période à l'étude. Sélection de 80 cas dans les 3 unités les plus touchées (2 unités de médecine et 1 unité d'oncologie)  Définition de cas : 1) patient adulte hospitalisé > 3 jours Et 2) ≥ 5 selles diarrhéiques par 24 h pendant ≥ 3 jours Et 3) Présence de toxine A et B dans les selles	VD: DACD nosocomiale ou pas  VI: ATB et autres Rx (anti-ulcéreux, antinéoplasiques, laxatifs) < 6 sem du test laboratoire + (cas) ; ATB et autres Rx durant le séjour sur l'unité d'admission (témoins), sexe, nombre d'hospitalisations	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  88% des cas ont reçu ≥ 1 ATB vs 46% des témoins Parmi les patients qui ont reçu ≥ 1 ATB : -30 % des cas et 24% des témoins ont reçu 1 ATB (p < 0,001) -43% des cas et 60% des témoins ont reçu 2 ATB (p < 0,001) -23 % des cas et 16% des témoins ont reçu 3 ATB (p < 0,001) -4 % des cas ont reçu ≥ 4 ATB; aucun témoin n'a reçu ≥ 4 ATB (p < 0,001)  Ceftazidime → RC = 10,36; 2,97-36,18 (p < 0,001)	Contexte éclosion  Souche clonale de CD associée à l'éclosion  Une plus grande proportion de cas a été exposée aux antibiotiques  Analyses ne tiennent pas compte de l'appariement  Rôles des comorbidités et de l'environnement peu considérés

<sup>4</sup> Durée d'hospitalisation de l'admission jusqu'au début de la diarrhée (cas) et jusqu'au congé (témoins).

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
			Et 4) Absence de tout agent pathogène susceptible de causer des diarrhées (autre que CD) dans les selles  Témoins : 1) Aucun ATCD de culture CD + ni détection de toxine+ Et 2) Culture CD négative et détection toxine négative entre 10/1991 et 05/1993	antérieures, durée de séjour, intervention chirurgicale récente  Revue des dossiers médicaux papier	Céfuroxime → RC = 2,22; 1,10-4,48 (p = 0,037) Clindamycine → RC = 15,74; 3,57-69,46 (p < 0,001)  Antiulcéreux (anti-H2, IPP, anti-acide) → RC = 2,64; 1,39- 5,00 (p = 0,004)  <u>Analyses MV :</u>  Ceftazidime → RC = 26,01; 5,67-119,19 (p < 0,001)  Céfuroxime → RC = 5,17; 1,86-14,36 (p = 0,005)  Ciprofloxacine → RC = 3,81; 1,05-13,79 (p = 0,04)  Clindamycine → RC = 15,16; 2,93-78,44 (p = 0,004)  Érythromycine → RC = 0,22; 0,06-0,75 (p = 0,02)  Antiulcéreux (anti-H2, IPP, anti-acide) → RC = 3,20; 1,39- 7,34 (p = 0,01)	Sélection de 80 cas (sur 170) localisés sur 3 unités peut limiter la validité externe  Petit échantillon, IC larges  Exposition à divers médicaments relevée sur une période probablement plus longue chez les cas (6 sem) que chez les témoins (pendant le séjour sur l'unité d'admission), ce qui est susceptible de surestimer la force d'association
États-Unis Bliss et al. 1998	Suivi de 76 patients recevant une nutrition entérale et de 76 patients appariés s'alimentant de façon naturelle <i>Minneapolis Veterans Affairs Medical Center(MVA MC)</i> 03/1992 – 10/1993	Étude de cohorte prospective  Appariement 1 :1 pour l'âge (± 10 ans), le sexe, l'unité la plus longue du séjour, la durée de séjour avant l'entrée dans l'étude (± 4 sem), l'index de Horn (exact) et le score	Inclusion : Patients adultes hospitalisés sur les unités de soins intensifs et aigus. Patient consécutifs recevant de l'alimentation entérale et patients appariés ne recevant pas d'alimentation entérale  Exclusion si psychose aiguë, traitements répétés au Kayexalate, test de laboratoire (culture ou détection de toxine) + lors de l'entrée dans l'étude et/ou dans l'année précédente  Cultures de selles au début de la période de suivi puis répétées à chaque semaine et	V D: DACD nosocomiale ou pas  VI : nutrition entérale, diagnostic, chirurgie abdominale durant le suivi, AB, anti-H2, anti-acides et métoclopramide  Revue des dossiers papier	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  8 patients ont développé la DACD  Davantage de patients avec nutrition entérale ont développé une DACD (7/76 [9 %] comparativement à 1/76 [1 %]; p = 0,03).  Comparativement aux patients qui n'ont pas développé la DACD, ceux qui ont développé la maladie ont été exposés en plus grande proportion aux céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération (24/144 [17%] et 4/8 [50%] respectivement; p = 0,02) et aux aminoglycosides (38/144 [26%] et 5/8 [63%]; p = 0,03).  L'exposition aux céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération et aux aminoglycosides était fortement corrélée (p = 0,001)	Contexte endémique  Tous les patients n'ont pas reçu des AB. Par contre, tous les patients qui ont développé la DACD (8/8) ont reçu des AB  Malgré l'appariement selon l'index de Horn, les auteurs se questionnent sur la possibilité que les patients nécessitant la nutrition entérale aient un profil de comorbidités plus grave qui les distingue des patients qui s'alimentent normalement

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
		infirmier du <i>MVAMC</i> (± 1)	à la fin de la période de suivi.  Cas : 1) diarrhée ≥ 3 selles non formées ou liquides par jour \ 250 ml de selles liquides dans un sac de colostomie \ 1500 ml liquide dans un sac iléostomie Et 2) détection de toxine + Ou 3) culture CD + avec une souche productrice de toxine et diarrhée dans un intervalle < 7 jours de la culture		<u>Analyses MV :</u> Nutrition entérale par tube (tous emplacements du bout distal) → RC = 9,0; IC 95 % : 1,02-79,8; p = 0,049 Nutrition entérale par tube post-pylorique → RC = 11,4; IC 95 % : 1,3-103,7	Les analyses ne tiennent pas compte de l'appariement Étude de cohorte : pourquoi ont-ils calculé des RC (et non pas des RR)?
Royaume- Uni Zadik et Moore 1998	86 cas <i>Northern General Hospital</i> 01/97 à 06/97	Descriptive transversale	Patients des unités de médecine, néphrologie et gériatrie  Cas : 1) Diarrhée Et 2) Toxine +	VD : DACD nosocomiale ou pas  VI : ATB du début de l'hospitalisation jusqu'à la date du diagnostic (test +)  Banque de données informatisées de la pharmacie de l'hôpital	<u>Analyses descriptives et rapport comparant le taux<sup>5</sup> d'un ATB au taux<sup>6</sup> de l'ampicilline/amoxycilline (a/a) :</u>  93% des cas ont reçu ≥ 1 ATB Parmi les patients ayant reçu ≥ 1 ATB : -27% ont reçu 1 ATB -24% ont reçu 2 ATB -49% ont reçu ≥ 3 ATB  Céfuroxime (vs ampicilline/amoxycilline) → Rapport = 8,6; 5,1-14,3 (p < 0,001) Céfixime (vs a/a) → Rapport = 4,9; 2,5-9,7 (p < 0,001) Ceftazidime (vs a/a) → Rapport = 6,4; 2,6-15,8 (p < 0,001) Ceftriaxone (vs a/a) → Rapport = 15,1; 5,7-39,8 (p < 0,001) Céfotaxime (vs a/a) → Rapport = 27,5; 13,6-55,6 (p < 0,001) Cephadrine (vs a/a) → Rapport = 3,1; 1,4-6,9 (p = 0,01) Érythromycine (vs a/a) → Rapport = 4,1; 2,3-7,1 (p < 0,001)	Écllosion précédée d'une augmentation des prescriptions de céfotaxime et ceftriaxone  Ne considère pas la médication pré-hospitalière  Pas de contrôle des variables de confusion (âge, comorbidités...)  Peu de variables à l'étude; les seuls FR considérés sont les ATB  Petit échantillon; IC larges  Pas de groupe de comparaison

<sup>5</sup> Taux : nombre cas ayant reçu l'ATB/ 1000 doses journalières définies (DDD) de l'ATB = N /1000 DDD.

<sup>6</sup> N /1000 DDD d'ampicilline/amoxycilline = 1,5 ; IC 95% : 0,9-2,2.

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
					Ciprofloxacine (vs a/a) → Rapport = 1,8; 0,9-3,5 (p = 0,09) Métronidazole (vs a/a) → Rapport = 2,9; 1,6-5,1 (p < 0,001) <u>Rapport corrigé<sup>7</sup> comparant le taux d'un ATB au taux<sup>8</sup> de l'a/a :</u> Céfuroxime (vs a/a) → Rapport = 5,3; 2,1-13,4 (p < 0,001) Ceftazidime (vs a/a) → Rapport = 4,8; 1,2-20,2 (p = 0,05) Ceftriaxone (vs a/a) → Rapport = 8,6; 2,3-32,0 (p = 0,005) Céfotaxime (vs a/a) → Rapport = 16,9; 6,0-47,9 (p < 0,001)	Ampicilline/amoxycilline choisi comme point de comparaison car ATB le plus prescrit dans l'hôpital
Canada Yip et al. 2001	27 cas et 2 groupes de 27 témoins (chacun) <i>Henderson General Hospital</i> (ON) 10/1998-12/1998	Étude cas-témoins (2 groupes de témoins) avec appariement 1: 1 selon âge (±5 ans), sexe, DA (± 24 h) et unité (groupe 1); DA et durée de séjour <sup>9</sup> (exacte) (groupe 2)	-Cas admis CH (toutes unités) -Début de diarrhée ≥ 3 jours après l'admission et durée des symptômes ≥ 2 jours -Immunoessai enzymatique toxine A +  -Témoins admis à la même date	VD: DACD nosocomiale ou pas VI : Exposition ATB < 6 sem du début des symptômes (cas), ATB des 6 sem suivant admission (groupe 1), ATB pendant l'hospitalisation (groupe 2 ), médication gastro-intestinale, comorbidités, nutrition entérale  Revue des dossiers médicaux papier	<u>Données descriptives et analyses UV:</u> Groupe 1 : Ciprofloxacine → RC = 5,5; 1,2-24,8 (p = 0,03) Groupe 2 : Céphalosporines → RC = 8,0; 1,8-34,7 (p = 0,01) Ciprofloxacine → RC = 12,0; 1,6-92,3 (p = 0,02) Clindamycine → RC = 9,0; 1,1-71,0 (p = 0,04) Anti-H2 → RC = 11,0; 1,4-85,2 (p = 0,02) Tumeur maligne → RC = 8,0; 1,0-63,9 (p = 0,05)  <u>Analyses MV :</u> Groupe 1 : Ciprofloxacine (RC non donné) Groupe 2 : Céphalosporines → RC = 6,7; 1,3-33,7 (p = 0,02) Ciprofloxacine → RC = 9,5; 1,01-88,4 (p = 0,05)	Exposition aux antibiotiques aurait été relevée à l'insu du statut de cas / témoin pour les cas seulement (?), ce qui sème un doute sur la qualité de cette procédure à l'aveugle  Durée de séjour moyenne des cas (avant DACD) 22 jours vs 11 chez témoins du groupe 1 (p = 0,14) d'où choix d'un second groupe de témoins appariés selon durée de séjour  Analyses univariées adaptées pour l'appariement  Petit taille de l'échantillon; seulement 27 cas  Tous les témoins n'ont pas reçu d'antibiotique
États-Unis Kyne et al.	300 patients sous	Étude de cohorte	-Inclusion des pts consentants admis	V D: DACD nosocomiale	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>	-Contexte endémique

<sup>7</sup> Taux corrigé pour retirer l'effet des combinaisons d'ATB. La prémisse de ce calcul est que lorsque plusieurs ATB sont donnés en combinaison, l'effet sur le développement de la DACD est dû à l'ATB le plus à risque seulement; les patients ayant reçu l'ATB avec le taux (N/1000 DDD) le plus élevé sont retirés et font l'objet d'une première analyse. Cette étape est répétée avec l'ATB ayant le 2<sup>e</sup> taux le plus élevé et ainsi de suite, jusqu'à ce qu'il ne reste qu'un ATB.

<sup>8</sup> N /1000 DDD d'ampicilline/amoxycilline (corrigé) = 2,4 ; IC 95% : 0,8-5,6.

<sup>9</sup> Nombre de jours entre l'admission et le début des symptômes (cas) et nombre de jours entre l'admission et le congé (témoins).



Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
2002	antibiothérapie <i>Harborview Medical Center-</i> 09/1985 08/1986	prospective à l'origine (étude de McFarland et al.) revue en rétrospective (cohorte primaire)	consécutivement dans unité de médecine générale adulte et recevant ATB  -Exclusion si durée séjour prévue < 48 h, test CD + à l'admission ou difficulté à communiquer en anglais  -Cas avec diarrhée (≥ 3 selles non formées pendant ≥ 2 jours) sans autre cause apparente que CD et culture selles + CD	ou pas VI:FR présents lors de l'admission = âge, sexe, ethnique, index de Horn à l'admission, maladie rénale et histoire d'immunosuppression Dossiers médicaux papier	26 (8,7%) patients ont développé DACD Horn 4 (vs Horn ≤ 3) → RC = 3,6; 1,48-8,9  Âge élevé = FR de DACD (p = 0,002)  Âge et comorbidités très hautement corrélés : 68% des > 75 ans avec Horn 4 (p = 0,001)  Maladie rénale = FR de DACD (p = 0,05) <u>Analyses MV :</u>  Horn 3 → RC = 1,7; 0,4-7,8 Horn 4 → RC = 4,8; 1,4-16,6	-Dispositif prospectif: les auteurs prétendent n'avoir manqué aucun cas  -Détermination index de Horn fait intervenir subjectivité  -FR considérés sont ceux de l'admission seulement  -Tous les patients ont reçu des ATB  -Nombre limité de FR étudiés : antibiotiques non considérés dans les analyses
	252 patients sous antibiothérapie <i>Beth Israel Deaconess Medical Center-</i> 01/1998- 05/1998	Étude de cohorte prospective (cohorte secondaire)	-Inclusion des pts consentants admis consécutivement dans l'une de deux unités de médecine générale adulte (forte incidence DACD), recevant ATB  -Exclusion si DCAD à l'admission ou durée séjour prévue < 48 h  -Cas avec diarrhée (≥ 3 selles non formées pendant ≥ 2 jours) sans autre cause apparente que CD et détection toxine +	V D: DACD nosocomiale ou pas VI: FR présents à l'admission = âge, sexe, ethnique, diagnostic d'admission, provenance, hospitalisation récente (< 30 jours), index de Charlson, et de Horn à l'admission, maladie rénale, Rx à l'admission (ATB, antiacides, immunosuppresseurs ) , histoire d'alimentation entérale  Dossiers médicaux papier	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  28 (11%) patients ont développé DACD  Provenance autre CH (vs domicile) → RC = 8,1; 2,3-29 (p = 0,001) Hospitalisation < 30 jours → RC = 2,6; 1,13-5,7 (p = 0,02) Horn 3 (vs Horn 1) → RC = 6,1; 1,6-23 (p = 0,008) Horn 4 (vs Horn 1) → RC = 15,7; 3,9-62,7 (p < 0,001) Alimentation entérale → RC = 6,0; 2,2-16 (p = 0,001) Aminoglycosides (vs tout autre ATB) → RC = 2,3; 1,02-5,3 (p = 0,04)  Âge élevé non prédictif DACD Âge et sévérité condition sous-jacente non corrélés  <u>Analyses MV :</u>  Horn 3 → RC = 6,8; 2,4-19,4 Horn 4 → RC = 17,6; 5,8-53,5 Provenance autre CH (vs domicile) = FR (données non présentées)	-Dispositif prospectif: les auteurs prétendent n'avoir manqué aucun cas  -Détermination index de Horn fait intervenir subjectivité (mais ici fidélité inter-juges évaluée : kappa 0,93)  -Il est probable que les investigateurs aient fait preuve d'une attention particulière pour établir l'index puisqu'ils voulaient en établir la VPP  -Tous les patients ont reçu des ATB  -FR considérés sont ceux de l'admission seulement

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
États-Unis McCusker et al. 2003	30 cas et 60 témoins appariés <i>Veterans Affairs Maryland Health Care System (VAMHCS)</i> 01/2001- 06/2001	Étude cas- témoins avec appariement 1: 2 selon unité d'admission et nombre de jours ( $\pm 5$ ) à risque de DACD <sup>10</sup>	-Cas admis dans un des hôpitaux du <i>VAMHCS</i> (soins de longue durée ou aigus) avec début de diarrhée $\geq 72$ h après l'admission et immunoessai enzymatique toxine A +, sans autre cause possible de diarrhée que CD et sans ATCD de DACD  -Témoin admis au même hôpital pendant $\geq 48$ h durant période à l'étude, sans ATCD de DACD ni prise de métronidazole pos pendant l'hospitalisation	VD: DACD nosocomiale ou pas VI : Âge, diagnostic d'admission, ATB < 6 sem du diagnostic (cas) ou du congé (témoins)  Dossiers médicaux informatisés	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  100% cas vs 63% témoins ( $p < 0,01$ ) ont reçu $\geq 1$ antibiotique Parmi les prescriptions de FQ : proportion lévofloxaciné (60% pour les cas et les témoins) > ciprofloxacine (45% pour les cas et 27% pour les témoins) > gatifloxacine (14% pour les cas et 20% pour les témoins)  Fluoroquinolones $\rightarrow$ RC; 13,5; 3,1-58,8 ( $p < 0,01$ ) Clindamycine $\rightarrow$ RC = 3,1; 1,0-9,4 ( $p = 0,05$ )  <u>Analyses MV :</u>  Fluoroquinolones $\rightarrow$ RC = 12,7; 2,6-61,6	-Contexte endémique  -Exclusion des témoins ayant reçu métronidazole (pour éviter erreur de classification de cas potentiels en témoins) pour diminuer biais d'information -Petit échantillon avec IC larges  -Une plus grande proportion de cas que de témoins a reçu des ATB  -Analyses tiennent compte de l'appariement  -Rôle de transmission patient- patient non évalué
États-Unis Gaynes et al. 2004	21 cas et 59 témoins non appariés <i>Atlanta Veterans Affairs Medical Center</i> 10/2001- 06/2002	Étude cas- témoins (1:3)	Patients admis en soins de longue durée  Cas : 1) Diarrhée pendant $\geq$ 2 jrs 2) Immunoessai enzymatique toxine A+  Témoins choisis de façon aléatoire parmi 612 admissions en soins de longue durée pendant la période à l'étude; exclusion si diarrhée sans test de détection CD	VD: DACD nosocomiale ou pas VI : âge, durée de séjour, ATB < 30 jours du diagnostic (cas) ou durant la période épidémique (témoins), comorbidités et index de Horn, tube de gavage, chirurgie G-I < 60 jours du diagnostic (cas) ou durant l'hospitalisation (témoins), proximité	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  100 % cas vs 54% témoins exposés à $\geq 1$ ATB ( $p < 0,001$ )  Clindamycine $\rightarrow$ 24% des cas et 3% des témoins ( $p =$ 0,004) Gatifloxacine $\rightarrow$ 67% des cas et 25% des témoins ( $p <$ 0,001) Gatifloxacine (durée moyenne) $\rightarrow$ 14,6 jours pour les cas vs 7,45 jours pour les témoins ( $p < 0,001$ )  <u>Analyses MV :</u>  Association DACD et prise de clindamycine ( $p = 0,005$ )  Association DACD et durée du traitement à la gatifloxacine	-Contexte d'éclosion survenue peu après remplacement de lévo-floxaciné par gatifloxacine au formulaire de la pharmacie de l'hôpital  -Souche CD résistante aux FQ  -Exclusion des témoins avec diarrhée sans test de détection CD : évite erreur de classification de cas potentiels en témoins, ce qui réduit les biais d'information  -Petit échantillon

<sup>10</sup> Nombre de jours à risque de DACD : nombre de jours entre l'admission et le diagnostic de DACD pour les cas et nombre de jours entre l'admission et le congé pour les témoins.

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
				avec un cas (chambre adjacente)  Dossiers médicaux papier	(p < 0,001)	-Pas d'appariement des témoins aux cas  -Une plus grande proportion de cas que de témoins a reçu des ATB  -Suite au retour à lévo- floxacin (et retrait de gatifloxacin) au formulaire, diminution importante des cas de DACD
Canada Dial et al. 2004	1187 patients sous antibiothérapie Hôpital Royal Victoria 08/2002- 04/2003	Étude de cohorte rétrospective	Inclusion de tous les patients des unités à l'étude (2 de médecine générale et 1 de chirurgie cardiothoracique choisies pour leur incidence élevée DACD) ayant pris des antibiotiques durant la période à l'étude  Aucun critère d'exclusion mentionné  Définition de cas : détection de toxine +	V D: DACD nosocomiale ou pas  VI: AB et autres Rx (IPP pendant ≥ 3 jours et anti-H <sub>2</sub> ), unité,  Base de données informatisée de la pharmacie	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  81 (6,8%) cas DACD parmi lesquels 55 (68%) avaient pris IPP  10,9% des patients des unités de médecine vs 2,9% des patients de chirurgie ont développé DACD (p < 0,001)  12,1% des patients ayant reçu ≥ 3 ATB vs 5,1% de ceux qui en ont reçu 1 ou 2 ATB ont développé DACD (p < 0,001)  <u>Analyses MV :</u>  IPP → RC = 2,1; 1,2-3,5 ≥ 3 ATB → RC = 2,1; 1,3-3,4 unité de médecine (vs chirurgie) → RC 4,1; 2,3-7,3	Tous les patients ont pris des ATB  Nombre de facteurs de risque étudiés limité par base de données utilisée  Seule la médication administrée pendant l'hospitalisation a été considérée
	94 cas et 94 témoins appariés <i>Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital</i> 08/2002- 04/2003	Étude cas- témoins avec appariement en fréquence selon unité, âge (± 5 ans), classe d'antibiotique s et nombre d'antibiotique s	Cas : 1) Patients admis consécutivement (toutes unités) et 2) diarrhée (≥ 2 selles molles par jour) et 3) détection de toxine + et 4) diagnostic < 1 mois suivant l'admission	V D: DACD nosocomiale ou pas  VI: âge, sexe, provenance, hospitalisation antérieure (< 3 mois), comorbidités et index de Charlson, ATB et autres médicaments	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  Sexe féminin → RC = 1,9; 1,1-3,4 Insuffisance rénale → RC = 4,2; 1,6-11,0 Infection SARM → RC = 6,1 (2,0-18,8) Hospitalisation antérieure (< 3 mois de l'actuelle) → RC = 3,0; 1,5-6,0 IPP (exposition) → RC = 3,1; 1,7-5,6 IPP (utilisation prolongée) → RC = 6,9; 2,3-20,8 <u>Analyses MV :</u>	Appariement en fréquence seulement des cas aux témoins selon les critères présentés et non pas appariement individuel  Témoins avec antibiothérapie  Les résultats de l'étude de cohorte et de l'étude cas- témoins vont dans le même

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
			Exclusion si diagnostic antérieur de DACD Témoins identifiés à partir de la base de données de la pharmacie comme ayant reçu des ATB durant période à l'étude Exclusion si hospitalisation < 5 jours ou décès < 30 jours de l'admission	< 30 jours du diagnostic (cas) ou durant l'hospitalisation (témoins) incluant IPP (exposition ≥ 3 jours et utilisation prolongée > 6 mois) Dossiers médicaux papier	Sexe féminin → RC = 2,5; 1,2-5,0 IPP (exposition) → RC 2,6; 1,3-5,0 Insuffisance rénale → RC = 5,1; 1,7-15,2 Hospitalisation antérieure (< 3 mois de l'actuelle) → RC 2,9; 1,4-6,1 Colonisation SARM → RC = 7,8; 2,3-26,0	sens
États-Unis Muto et al. 2005	203 cas et 203 témoins <i>University of Pittsburgh Medical Center- Presbyterian Hospital</i> 01/2000 ad 04/2001	Étude cas-témoins rétrospective avec appariement 1 :1 selon DA (± 2 jours), service médical (médecine ou chirurgie) et durée de séjour (pré-diagnostic de DACD pour cas et totale pour témoins)	Cas : Toxine CD présente dans selles ≥ 72 h après l'admission et signes et symptômes de DACD  Témoin : Exclu si détection de toxine +	VD : DACD ≥ 72 h après l'admission jusqu'à 3 mois après le congé de l'hôpital  VI : ATB et autres médicaments < 28 jours, co-morbidités  Revue de dossiers informatisés pour la grande majorité des FR  Revue de dossiers papier pour co-morbidités et médication reçue en externe	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  Greffe → RC = 4,3; 2,0-9,2 (p < 0,001) Diabète → RC = 1,7; 1,1-2,7 (p = 0,01) Mx pulmonaire chronique → RC = 1,6; 1,1-2,5 (p = 0,03) Diverticulose → RC = 3,0; 1,2-7,6 (p = 0,02) Immunosuppression → RC = 1,9; 1,2-RC = 1 (p = 0,01) Ceftriaxone → RC = 3,2; 1,3-7,9 (p = 0,014) Clindamycine → RC = 2,7; 1,4-5,4 (p = 0,004) Lévofoxacine → RC = 2,2; 1,4-3,4 (p < 0,001) Sulfas → RC = 2,2; 1,1-4,2 (p = 0,02) Céfépime → RC = 2,1; 1,2-3,6 (p = 0,008) Macrolides → RC = 2,0; 1,1-3,8 (p = 0,03)  Antifongique → RC = 2,1; 1,2-3,6 (p = 0,008) Antiviraux → RC = 2,5; 1,3-4,7 (p = 0,006) Immunosuppresseur → RC = 3,2; 1,7-6,1 (p < 0,001) IPP → RC = 1,8; 1,2-2,9 (p = 0,009) Anti-H2 → RC = 1,6; 1,0-2,5 (p = 0,04)  <u>Analyses MV :</u>  Âge → RC = 1,02; 1,006-1,037 Diabète → RC = 2,1; 1,2-3,6 Greffe → RC = 5,8; 2,3-14,6 Anti-H2 → RC = 2,0; 1,1-3,5 IPP → RC = 2,4; 1,3-4,4	Contexte d'éclosion  Témoins n'ont pas tous reçu ATB  Analyses non contrôlées pour l'âge  Introduction de la lévofloxacin au formulaire de l'hôpital avant l'éclosion  Selon les auteurs, l'augmentation de la prescription des fluoroquinolones observée peu avant l'éclosion aurait contribué à la survenue de celle-ci  Analyses UV tiennent compte de l'appariement

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
					Clindamycine → RC = 4,8; 1,9-12,0 Ceftriaxone → RC = 5,4; 1,8-15,8 Lévofloxacine → RC = 2,0; 1,2-3,3  Fractions étiologiques de clindamycine, ceftriaxone et lévofloxacine de 10,0%, 6,7% et 30,8%, respectivement	
Canada Pépin et al. 2005	Suivi de 5619 patients totalisant 7421 épisodes de soins CHUS (QC) 01/2003 à 06/2004	Étude de cohorte rétrospective	Tous les patients adultes hospitalisés en médecine interne, médecine familiale, gastroentérologie et échantillon aléatoire de 50% des patients adultes hospitalisés en chirurgie générale pendant la période à l'étude  Cas : 1) début de diarrhée pendant l'hospitalisation ou jusqu'à 60 jours après le congé 2) détection toxine + et/ou CPM à la colonoscopie et/ou diagnostic histopathologique	VD : DACD nosocomiale ou pas  VI : ATB et autres médicaments, procédures, âge et index de Charlson  Revue de dossiers papier et informatisés	<u>Données descriptives et analyses UV:</u>  293 patients ont développé la DACD  Âge → RR = 1,04; 1,03-1,05 Durée de séjour 4-7 jours → RR = 7,41; 3,39-16,19 (p < 0,001) Durée de séjour 8-14 jours → RR = 11,24; 5,18-24,39 (p < 0,001) Durée de séjour ≥ 15 jours → RR = 14,20; 6,63-30,44 (p < 0,001) Index de Charlson 1-3 → RR = 2,35; 1,49-3,70 (p < 0,001) Index de Charlson 4-6 → RR = 4,09; 2,58-6,49 (p < 0,001) Index de Charlson ≥ 7 → RR = 5,25; 3,18-8,68 (p < 0,001) ATCD de DACD → RR = 3,22; 1,97-5,25 (p < 0,001) Quinolones → RR = 5,43 (4,28-6,90) (p < 0,001) Céphalosporines 1 <sup>ère</sup> → RR = 1,76; 1,29-2,39 (p < 0,001) Céphalosporines 2 <sup>ème</sup> → RR = 3,20; 2,51-4,07 (p < 0,001) Céphalosporines 3 <sup>ème</sup> → RR = 4,02; 3,08-5,24 (p < 0,001) Macrolides → RR = 2,97; 2,12-4,16 (p < 0,001) Clindamycine → RR = 2,70; 1,65-4,41 (p < 0,001) Inhibiteurs β-lactamase (iv) → RR = 3,75; 2,75-5,10 (p < 0,001) Carbapénems → RR = 3,90; 2,07-7,36 (p < 0,001) Pénicillines (spectre étroit) → RR = 2,32; 1,73-3,13 (p < 0,001) Aminoglycosides → RR = 1,74; 1,11-2,71 (p < 0,05) Métronidazole → RR = 2,07; 1,50-2,85 (p < 0,001) Vancomycine (iv) → RR = 2,27; 1,46-3,52 (p < 0,001) IPP → RR = 1,67; 1,32-2,10 (p < 0,001) Anti-H2 → RR = 1,53; 1,17-2,01 (p < 0,001) Laxatifs → RR = 1,91; 1,51-2,42 (p < 0,001)	Souche de CD particulièrement virulente à l'origine de cette écloison; les conclusions de l'étude ne s'appliquent qu'à cette souche particulière  La définition de cas utilisée semble inclure les patients diagnostiqués dès leur admission à l'hôpital d'où la possibilité théorique que des cas d'origine communautaire puissent avoir été étudiés  La prise d'ATB n'était pas pré-requise pour participer à l'étude  Prise en considération de la durée des classes individuelles d'ATB

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats  RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
					<p>AINS → RR = 1,32; 1,04-1,67 (p &lt; 0,05)  Corticostéroïdes → RR = 1,90; 1,48-2,44 (p &lt; 0,001)  Séjour USI → RR = 2,02; 1,59-2,56 (p &lt; 0,001)  Chirurgie → RR = 1,33; 1,02-1,72 (p &lt; 0,05)  Alimentation entérale → RR = 2,59; 1,73-3,89 (p &lt; 0,001)</p> <p><u>Analyses MV :</u></p> <p>Âge → RR = 1,04; 1,03-1,05 (p &lt; 0,001)  Durée de séjour 4-7 jours → RR = 4,69; 2,14-10,28 (p &lt; 0,001)  Durée de séjour 8-14 jours → RR = 5,11; 2,34-11,18 (p &lt; 0,001)  Durée de séjour ≥ 15 jours → RR = 3,35; 1,53-7,34 (p &lt; 0,05)  ATCD de DACD → RR = 2,04; 1,24-3,34 (p &lt; 0,05)  Quinolones → RR = 3,44 (2,65-4,47) (p &lt; 0,001)  Céphalosporines 1<sup>ère</sup> → RR = 1,78; 1,28-2,46 (p &lt; 0,05)  Céphalosporines 2<sup>ème</sup> → RR = 1,89; 1,45-2,46 (p &lt; 0,001)  Céphalosporines 3<sup>ème</sup> → RR = 1,56; 1,15-2,12 (p &lt; 0,05)  Macrolides → RR = 1,65; 1,15-2,39 (p &lt; 0,05)  Clindamycine → RR = 1,77; 1,06-2,96 (p &lt; 0,05)  Inhibiteurs β-lactamase (iv) → RR = 1,88; 1,35-2,63 (p &lt; 0,05)</p> <p>Pour les quinolones, les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, le céfuroxime, la clindamycine et les macrolides, le risque de DACD semble croître avec la durée du traitement</p> <p>Paradoxalement, pour la céfoxitine, le risque de DACD semble plus élevé lorsqu'elle est donnée sur une courte période</p>	
Canada Loo et al. 2005	237 cas et 237 témoins provenant de 10 CH québécois	Étude cas- témoins avec appariement 1: 1 selon âge	Échantillon aléatoire de 15% des cas DACD identifiés par système de surveillance Cas : 1) diarrhée et détection de toxine +	VD : DACD ≥ 72 h après l'admission jusqu'à un mois après le congé de l'hôpital	<p><u>Données descriptives et analyses UV:</u></p> <p>Nombre moyen ATB reçus → 1,9 (cas) vs 1,3 (témoins) (p &lt; 0,001)  ≥ 1 antibiotique → 79,3% cas vs 59,5% témoins (p &lt; 0,001)</p>	Contexte d'éclosion multi- centrique; souche de CD particulièrement virulente Cas et témoins sélectionnés dans 10 CH (bonne VE)

Pays/ Auteur Année de publication	Population /CH/ Année des sujets à l'étude	Dispositif de l'étude	Critères d'inclusion/ exclusion et définition de cas ou Définition de cas / témoin	Variables/ Source de données	Principaux résultats RC; IC 95% (valeur p)	Commentaires
	01/2004 à 06/2004	(± 5 ans), index Charlson, DA (± 1 mois), unité, nombre de jours à risque de DACD <sup>11</sup> et CH	Ou diarrhée subite sans autre cause apparente que le CD et CPM à la colonoscopie Ou diagnostic histologique Et 2) Symptômes ayant débuté ≥ 72 h après l'admission jusqu'à un mois après le congé de l'hôpital  Témoins : aucun ATCD de DACD	VI : ATB , alimentation entérale, chimiothérapie, IPP et anti-H2 tous < 6 semaines du diagnostic (cas) ou du congé (témoins)  Banque de données informatisées?	Céphalosporines (toutes) → 48,5% cas vs 27,4% témoins (p < 0,001) Fluoroquinolones (toutes) → 54,0% cas vs 31,6% témoins (p < 0,001) Clindamycine → 8,0% cas vs 2,5% témoins (p = 0,007) Alimentation entérale → 18,6% cas vs 11,8% témoins (p = 0,04)  <u>Analyses MV :</u>  Fluoroquinolones (toutes) → RC = 3,9; 2,3-6,6 -Ciprofloxacine → RC = 3,1; 1,8-5,4 -Gati/moxifloxacine → RC = 3,4; 1,5-7,7  Céphalosporines (toutes) → RC = 3,8; 2,2-6,6 -1 <sup>ère</sup> génération → RC = 2,4; 1,2-4,6 -2 <sup>ème</sup> génération → RC = 6,0; 2,1-17,5 -3 <sup>ème</sup> génération → RC = 3,0; 1,4-6,8	suspectée)  Taille de l'échantillon relativement élevée  Médication pré-hospitalière non-considérée  L'exposition à tout ATB est plus fréquente chez les cas que chez les témoins  Analyses MV tiennent compte de l'appariement

<sup>11</sup> Nombre de jours à risque de DACD : nombre de jours entre l'admission et le diagnostic de DACD pour les cas et le nombre de jours d'hospitalisation pour les témoins.

## **Annexe B : Grilles de collecte de données**



**QUESTIONNAIRE *Clostridium difficile***• **DÉMOGRAPHIE**

Initiales du patient \_\_\_\_\_

N° Dossier \_\_\_\_\_

Date de naissance \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
jour mois annéeN° chambre \_\_\_\_\_  
au moment du diagnostic

Sexe

F ☐ M ☐

Diagnostic

Élisa (toxine A) ☐Culture (toxine B) ☐Scopie - Biopsie ☐Autre \_\_\_\_\_ ☐

Date :

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
jour mois année

Cas ①

Contrôle ②

Provenance du patient :

Autre CH de soins aigus ☐CHSLD ☐Domicile ☐Autre \_\_\_\_\_ ☐

Unité au moment du diagnostic

Hospitalisé \_\_\_\_\_ ☐Autre CH de soins aigus ☐CHSLD ☐Soins ambulatoires ☐Après congé d'hospitalisation ☐Cliniques externes (HCLM) ☐Autre \_\_\_\_\_ ☐Diagnostic principal  
(feuille sommaire)

\_\_\_\_\_

DRG

(code du diagnostic)

\_\_\_\_\_

Unités &lt; 4 semaines diagnostic

Date de début  
(jour mois année)Date de fin  
(jour mois année)

1. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Service du médecin traitant \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Date d'admission  
(ou de la visite précédant la colite) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
jour mois année

Date du congé \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
jour mois année

Date du début des symptômes \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
jour mois année

Si retour hospitalier,  
date de visite à l'urgence \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
jour mois année

Date du prélèvement \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
jour mois année

Date du résultat \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
jour mois année

Date du 1<sup>er</sup> traitement \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
jour mois année

• **ANTIBIOTIQUES**

< 42 jours (avant le diagnostic)

	Nom	Dose	Voie	Date de début (jour mois année)	Durée (en jours)
1.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
2.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
3.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
4.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
5.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
6.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
7.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
8.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
9.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs
10.	_____	_____	_____	____ / ____ / ____	____ jrs

Indications *				Approprié		Diagnostic valide	
(Inscrire la ou les lettres correspondant aux indications)				Oui	Non	Oui	Non
1.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- \* UR infection urinaire
- \* VRI infection voies resp .sup
- \* PN infection voies resp. inf.
- \* AB infection intra-abdo
- \* CH infection site chirurg.
- \* CE peau/tissus mous
- \* OS os/articulation
- \* SN SNC
- \* AU autres
- \* PR prophylaxie
- \* NF neutropénie fébrile

Traitement anti-ulcère			Date de début			Durée	
Oui	Non	Inconnu		(jour	mois	année)	(en jours)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anti H <sub>2</sub>	} < 42 jours (avant le diagnostic)	/	/	jrs
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Inhibiteur de pompe		/	/	jrs
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sulcrate		/	/	jrs
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anti acide		/	/	jrs
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anti motilité	} au moment de la colite	/	/	jrs
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Imodium		/	/	jrs
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Narcotique		/	/	jrs
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Autre		/	/	jrs

• **TRAITEMENT**

1<sup>er</sup> traitement du patient :

Aucun traitement spécifique ☐

Antibiotiques cessés

Oui ☐ Non ☐ Déjà cessés ☐

	Dose	Durée	Date de début (jour mois année)
Flagyl PO <b>FPO1</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Flagyl IV <b>FIV1</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Vanco PO <b>VPO1</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Vanco IV <b>VIV1</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Autre	<input type="checkbox"/>		/ /
2 <sup>ème</sup> traitement du patient si échec : <input type="checkbox"/> ou rechute <input type="checkbox"/> (s'il y a lieu)			
Flagyl PO <b>FPO2</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Flagyl IV <b>FIV2</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Vanco PO <b>VPO2</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Vanco IV <b>VIV2</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Questran <b>QUES2</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Rifampim <b>RIF2</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Gamma globulines <b>GLOB2</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Probaclac - Saccharomyces <b>b PRO2</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Autre	<input type="checkbox"/>		/ /
3 <sup>ème</sup> traitement du patient si échec : <input type="checkbox"/> ou rechute <input type="checkbox"/> (s'il y a lieu)			
Flagyl PO <b>FPO3</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Flagyl IV <b>FIV3</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Vanco PO <b>VPO3</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Vanco IV <b>VIV3</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Questran <b>QUES3</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Rifampim <b>RIF3</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Gamma globuline <b>GLOB3</b>	<input type="checkbox"/>		/ /
Autre	<input type="checkbox"/>		/ /



• **FACTEURS DE RISQUES**

Maladie sous-jacente :

Oui Non

- |                          |                          |                                  |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Chimiothérapie (< 30 jours)      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | IRC sous dialyse                 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Malnutrition (albumine < 30 g/l) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Néo digestif                     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Neutropénie (< 1000)             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Séroïdes haute dose (> 14 jours) |

• **INDEX DE CHARLSON**

- |                          |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Infarctus du myocarde : ATCD  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Insuff. cardiaque congestive : ATCD dyspnée à l'effort / DPN <u>avec réponse</u> (amélioration Sx/ signes) aux Rx           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | MVAS: Claudication / gangrène / insuff. art. aiguë / anévr. <u>non tx</u> thorac. ou abdo. ( <u>≥ 6 cm</u> ) / ATDC pontage |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mx cérébrovasculaire : ATCD d'ICT / AVC   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Démence   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mx pulmonaire chronique : Dyspnée légère (lors d'activités d'intensité modérée) à sévère, incluant l'asthme                 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mx du tissu conjonctif : LED, polymyosite, maladie « mixte » du tissu conjonctif, PMR ou AR mod- sévère                     |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ulcère peptique : ATCD tx pour ulcère, y compris hémorragie 2° ulcère   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mx hépatique légère : Hépatite chronique/ cirrhose <u>sans</u> HTP  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mx hépatique mod- sévère: Cirrhose <u>avec</u> HTP  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Diabète sans atteinte des organes cibles : DB type 1 ou 2 tx par HGO/ insuline, mais <u>pas par la diète seule</u>          |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Diabète avec atteinte des organes cibles  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Hémiplégie : Hémiplégie/ paraplégie   |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Mx rénale mod- sévère : créatinine > 265,2 µmol/L / dialyse / transplantation / urémie                                      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Tumeur < 5 ans : Tumeur solide <u>sans méta</u> , dont le tx initial < 5 ans  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Tumeur solide métastatique  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lymphome : Hodgkin ou autre/ lymphosarcome/ macroglobulinémie de Waldenstrom/ myélome                                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Leucémie : LMA / LMC / LLA/ LLC / polycythémie vraie  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | SIDA  |

Procédure avant le CD (< 30 jours) Oui Non

- |                     |                          |                          |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| I Chirurgie         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Si oui :            |                          |                          |
| Chirurgie digestive | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Procédure \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
(jour mois année)

- |                                |                          |                          |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| II Endoscopie                  | Oui                      | Non                      |
| Si oui :                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gastroscopie                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Recto-coloscopie               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| III Divers :                   |                          |                          |
| Lavement rectal                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tube naso-gastrique            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gastrostomie                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Alimentation entérale par tube | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## • PRÉSENTATION CLINIQUE

	Oui	Non	
Fièvre (38 <sup>2</sup> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Distension abdominale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Iléus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HAIV donnée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GB (dans les 48 hres du diagnostic)	_____	non disponible	<input type="checkbox"/>
Créat de base	_____	non disponible	<input type="checkbox"/>
Créat max	_____	non disponible	<input type="checkbox"/>
Albumine (dans les 7 jours du diagnostic)	_____	non disponible	<input type="checkbox"/>
Hématocrit	_____	non disponible	<input type="checkbox"/>
Pouls			

Nombre de selles maximum/jour      < 5 ☐      5-10 ☐      >10 ☐      indéterminée ☐

## • RÉSULTATS

Guérison (sans problème) ☐

Transfert USIC ☐

Colectomie ☐ → indication \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ jour \_\_\_\_\_ mois \_\_\_\_\_ année \_\_\_\_\_

Rechutes ☐ → nombre \_\_\_\_\_

Réhospitalisation ☐ → nombre \_\_\_\_\_ jours d'hospitalisation \_\_\_\_\_ (jrs)

Perdu au suivi ☐

Autre complication :

Choc septique ☐

IRA ☐

Autre(spécifiez) ☐

	Positif	Négatif	Inconnu	_____ / _____ / _____		
	$\rho$	$\rho$	$\rho$	jour	mois	année
SARM (avant CD)						

	Positif	Négatif	Inconnu	_____ / _____ / _____		
	$\rho$	$\rho$	$\rho$	jour	mois	année
SARM (après <i>CD</i> )						

Décès Oui Non

☐        /        /         
☐ jour mois année ☐

Si oui,  
 Décès directement relié  
 Décès indirectement relié  
 Sans rapport

Score ASA\_\_\_\_\_ (1 à 5)

Index de Horn\_\_\_\_\_ (1 à 4)

Commentaires :

---

---

---

---

---

---

---

---

## QUESTIONNAIRE Clostridium difficile Contrôle

Jumelé au cas N°dossier \_\_\_\_\_

Recherche de la toxine du CD faite ? Oui ☐ Non ☐

Si oui : Positif ☐ Négatif ☐

### • DÉMOGRAPHIE

Initiales du patient \_\_\_\_\_ N° Dossier \_\_\_\_\_

Cas ① Contrôle ②

Date de naissance \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ N° chambre \_\_\_\_\_  
jour mois année

Sexe F ☐ M ☐

Provenance du patient :  
Autre CH de soins aigus ☐  
CHSLD ☐  
Domicile ☐  
Autre \_\_\_\_\_ ☐

Diagnostic principal  
(feuille sommaire) \_\_\_\_\_

DRG  
(code du diagnostic) \_\_\_\_\_

Unités < 4 semaines	Date de début (jour mois année)	Date de fin (jour mois année)
1. _____	____/____/____	____/____/____
2. _____	____/____/____	____/____/____
3. _____	____/____/____	____/____/____
4. _____	____/____/____	____/____/____
5. _____	____/____/____	____/____/____
6. _____	____/____/____	____/____/____
7. _____	____/____/____	____/____/____
8. _____	____/____/____	____/____/____
9. _____	____/____/____	____/____/____

Service du médecin traitant (cont) \_\_\_\_\_

Service du médecin traitant (cas) \_\_\_\_\_

Date d'admission \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Date du congé \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
jour mois année jour mois année



• ANTIBIOTIQUES

< 42 jours

	Nom	Dose	Voie	Date de début			Durée (en jours)
				(jour)	mois	année)	
1.					/	/	__jrs
2.					/	/	__jrs
3.					/	/	__jrs
4.					/	/	__jrs
5.					/	/	__jrs
6.					/	/	__jrs
7.					/	/	__jrs
8.					/	/	__jrs
9.					/	/	__jrs
10.					/	/	__jrs

Indications \*

(Inscrire la ou les lettres correspondant aux indications)

1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

Approprié Diagnostic valide

Oui Non Oui Non

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- \* UR infection urinaire
- \* VRI infection voies resp .sup
- \* PN infection voies resp. inf.
- \* AB infection intra-abdo
- \* CH infection site chirurg.
- \* CE peau/tissus mous
- \* OS os/articulation
- \* SN SNC
- \* AU autres
- \* PR prophylaxie
- \* NF neutropénie fébrile

Traitement anti-ulcère

Oui Non Inconnu

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anti H<sub>2</sub>  
Inhibiteur de pompe  
Sulcrate  
Anti acide

< 42 jours

Anti motilité Imodium  
Narcotique  
Autres

Date de début

(jour mois année)

	/	/	
	/	/	
	/	/	
	/	/	
	/	/	
	/	/	
	/	/	
	/	/	
	/	/	
	/	/	

Durée

(en jours)

__jrs
__jrs
__jrs
__jrs
__jrs
__jrs
__jrs
__jrs
__jrs
__jrs



<b>• FACTEURS DE RISQUES</b>		
Maladie sous-jacente :		
Oui	Non	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Chimiothérapie (< 30 jours)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IRC sous dialyse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Malnutrition (albumine < 30 g/l)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Néo digestif
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Neutropénie (< 1000)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stéroïdes haute dose (> 14 jours)
<b>• INDEX DE CHARLSON</b>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Infarctus du myocarde : ATCD
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insuff. cardiaque congestive : ATCD dyspnée à l'effort / DPN avec réponse (amélioration Sx/ signes) aux Rx
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MVAS: Claudication / gangrène / insuff. art. aiguë / anévr. non tx thorac. ou abdo. ( $\geq 6$ cm) / ATDC pontage
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mx cérébrovasculaire : ATCD d'ICT / AVC
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Démence
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mx pulmonaire chronique : Dyspnée légère (lors d'activités d'intensité modérée) à sévère, incluant l'asthme
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mx du tissu conjonctif : LED, polymyosite, maladie « mixte » du tissu conjonctif, PMR ou AR mod- sévère
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ulcère peptique : ATCD tx pour ulcère, y compris hémorragie 2 <sup>e</sup> ulcère
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mx hépatique légère : Hépatite chronique/ cirrhose sans HTP
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mx hépatique mod- sévère: Cirrhose avec HTP
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diabète sans atteinte des organes cibles : DB type 1 ou 2 tx par HGO/ insuline, mais pas par la diète seule
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diabète avec atteinte des organes cibles
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hémiplégie : Hémiplégie/ paraplégie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mx rénale mod- sévère : créatinine > 265,2 $\mu$ mol/L / dialyse / transplantation / urémie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tumeur < 5 ans : Tumeur solide sans méta, dont le tx initial < 5 ans
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tumeur solide métastatique
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lymphome : Hodgkin ou autre/ lymphosarcome/ macroglobulinémie de Waldenstrom/ myélome
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leucémie : LMA / LMC / LLA/ LLC / polycythémie vraie
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SIDA

Procédure pendant l'hospitalisation      Oui      Non

I    Chirurgie                                      ☐      ☐

     Si oui :

     Chirurgie digestive                        ☐      ☐

Procédure \_\_\_\_\_

Date      \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

                 (jour    mois    année)

II    Endoscopie                                      Oui      Non

     Si oui :

     Gastroskopie                                ☐      ☐

     Recto-coloscopie                           ☐      ☐

III   Divers :

     Lavement rectal                            ☐      ☐

     Tube naso-gastrique                      ☐      ☐

     Gastrostomie                               ☐      ☐

     Alimentation entérale par tube        ☐      ☐

## QUESTIONNAIRE *Clostridium difficile* cas contrôle

SARM (< 72 hres de l'admission)      Positif      Négatif      Inconnu      \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
    ☐      ☐      ☐      jour      mois      année

SARM (> 72 hres de l'admission)      Positif      Négatif      Inconnu      \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
    ☐      ☐      ☐      jour      mois      année

Décès Oui Non

☐ jour / ☐ mois / ☐ année ☐

Score ASA (1 à 5)

Index de Horn \_\_\_\_\_ (1 à 4)

Commentaires :

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

## **Annexe C : Regroupement des antibiotiques individuels en classes**

**Aminoglycosides** : gentamycine, tobramycine

**Autres Gram négatif** : nitrofurantoïne

**Autres Gram positif** : acide fusidique, linézolide, rifampine

**Carbapénems** : imipénem, ertapénem

**Céfoxitine**

**Céphalosporines 1<sup>re</sup> génération** : céfadroxil, céphalexine, céfazoline

**Céphalosporines 2<sup>e</sup> génération** : cefprozil, céfuroxime

**Céphalosporines 3<sup>e</sup> génération** : ceftazidime, ceftriaxone

**Céphalosporines 4<sup>e</sup> génération** : céfépime

**Ciprofloxacin**

**Clindamycine**

**Macrolides** : azithromycine, clarithromycine, érythromycine, télithromycine

**Métronidazole**

**Pénicillines sans inhibiteur  $\beta$ -lactamase** : amoxicilline, ampicilline, cloxacilline,  
pénicilline

**Pénicillines avec inhibiteur  $\beta$ -lactamase** : amoxicilline-clavulanate, pipéracilline-  
tazobactam, ticarcilline-clavulanate

**Quinolones respiratoires** : gatifloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin

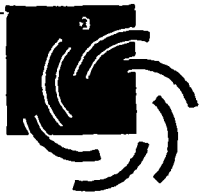
**Quinolones totales** : ciprofloxacin, quinolones respiratoires

**Sulfonamides** : sulfaméthoxazole-triméthoprime

**Tétracyclines** : doxycycline

**Vancomycine**

**Annexe D : Approbation du projet par le comité d'éthique de la recherche de l'HCLM**



**Centre de recherche  
Hôpital Charles LeMoyne**

Centre affilié universitaire  
et régional de la Montérégie

Le 25 avril 2005

Docteur Charles Frenette  
Casier 82  
Hôpital Charles LeMoyne

**OBJET : Projet 2005-06-09 – Importance relative des facteurs de risque de la diarrhée associée au Clostridium difficile nosocomiale**

---

Docteur,

Il nous fait plaisir de vous informer que les membres du comité d'éthique de la recherche, lors de la réunion régulière du 19 avril 2005, à laquelle il y avait quorum, ont accepté par consensus unanime le projet de recherche mentionné en rubrique.

Toutefois, je vous rappelle que la décision finale pour pouvoir procéder relève du directeur du Centre de recherche.

Vous trouverez ci-joint l'extrait du procès-verbal détaillant la décision et les exigences du comité d'éthique de la recherche.

Veuillez recevoir, Docteur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le président du comité  
d'éthique de la recherche

Sylvain Brunet, M.D., FRCPC

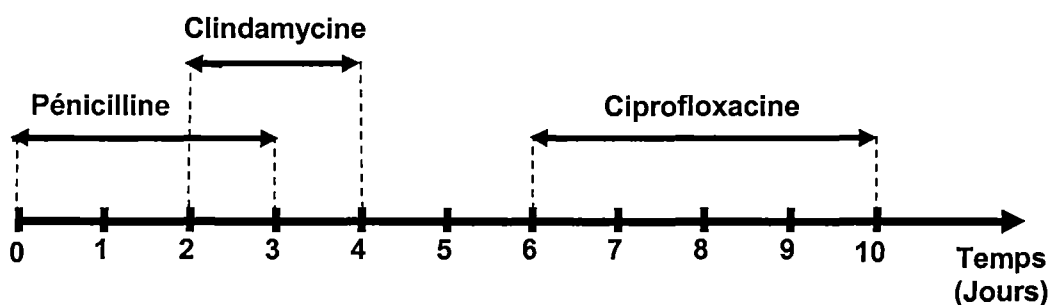
SB/dlm

p. j. (1)

c. c. Dr Jean Cusson, Directeur du Centre de recherche

## Annexe E : Exemple se rapportant à des variables-clés de l'étude

Prenons un patient qui aurait pris les antibiotiques suivants sur une période de 10 jours (une période de 10 jours a été choisie pour simplifier l'illustration; la vraie période correspond à 42 jours) :



Variable	Définition	Exemple
Classes d'antibiotiques (présence ou absence)	Présence ou absence de chacune des classes d'antibiotiques	Pénicilline : oui Clindamycine : oui Ciprofloxacine : oui Autres antibiotiques : non
Classes d'antibiotiques (durée en jours)	Durée de chacune des classes individuelles d'antibiotiques	Pénicilline : 3 jours Clindamycine : 2 jours Ciprofloxacine : 4 jours
Nombre total d'antibiotiques	Nombre total d'antibiotiques différents prescrits à un patient	1 (Pénicilline) + 1 (Clindamycine) + 1 (Ciprofloxacine) = 3 antibiotiques au total
Durée totale de l'antibiothérapie	Nombre de jours entre le début du 1 <sup>er</sup> antibiotique et la fin du dernier antibiotique auquel on soustrait le nombre de jours sans antibiothérapie durant cette période	Jour 10 – Jour 0 = 10 jours Jour 6 – Jour 4 = 2 jours sans antibiotique 10 jours – 2 jours = 8 jours d'antibiothérapie au total



## Annexe F : Résultats des analyses univariées

Prévalence par groupe et rapports de cotes univariés pour les facteurs de risque autres que les antibiotiques

	% parmi les cas <sup>1</sup>	% parmi les témoins <sup>1</sup>	RC (IC 95%)	p
Âge	68,6 ans	66,4 ans	1,01 (1,00-1,02)	0,137
Alimentation entérale	11,1	5,8	2,02 (1,08-3,77)	0,027
Cancer gastro-intestinal	4,2	7,4	0,55 (0,25-1,24)	0,149
Chimiothérapie	19,6	10,3	2,11 (1,30-3,44)	0,003
Chirurgie (tous types)	37,6	38,1	0,98 (0,68-1,40)	0,903
Chirurgie gastro-intestinale	14,3	13,0	1,12 (0,68-1,86)	0,663
Durée de séjour	21,5 jours	20,8 jours	1,00 (0,99-1,01)	0,669
Endoscopie	13,2	14,3	0,92 (0,55-1,52)	0,732
Gastrostomie	4,2	3,7	1,15 (0,47-2,79)	0,759
Index de Charlson	3,1	3,0	1,01 (0,95-1,09)	0,679
Lavement rectal enema	9,5	11,6	0,80 (0,45-1,43)	0,448
Maladie rénale sévère	5,3	2,1	2,58 (1,00 <sup>+</sup> -6,64)	0,050
Malnutrition	32,3	24,1	1,50 (1,02-2,21)	0,039
Neutropénie	11,6	6,6	1,86 (1,02-3,39)	0,043
Séjour unité de soins intensifs	24,9	24,6	1,01 (0,68-1,52)	0,945
Sexe féminin	51,9	52,1	0,99 (0,70-1,40)	0,953
Statut SARM	11,1	9,0	1,26 (0,71-2,24)	0,423
Stéroïdes haute dose	6,9	6,1	1,14 (0,56-2,30)	0,715
Traitement antiulcéreux (tous types)	61,4	54,5	1,33 (0,93-1,89)	0,120
Anti-H2	21,7	22,5	0,96 (0,63-1,46)	0,831
IPP	50,8	42,6	1,39 (0,98-1,97)	0,065
Autres	7,4	7,9	0,93 (0,48-1,79)	0,825
Tube nasogastrique	27,5	26,7	1,04 (0,70-1,54)	0,841

1. Sauf pour l'âge, l'index de Charlson et la durée de séjour (valeurs moyennes)

☐ Association statistiquement significative (p < 0,05)

Prévalence par groupe et rapports de cotes univariés pour les antibiotiques (présence ou absence de chaque classe)

	% parmi les cas	% parmi les témoins	RC (IC 95%)	p
Aminoglycosides	12,2	21,2	0,52 (0,31-0,85)	0,010
Carbapénems	4,8	1,9	2,64 (0,97-7,21)	0,057
Céphalosporines				
1 <sup>re</sup> génération	29,6	28,8	1,04 (0,71-1,52)	0,844
2 <sup>e</sup> génération	11,6	7,7	1,58 (0,88-2,84)	0,122
3 <sup>e</sup> génération	8,5	7,9	1,07 (0,57-2,02)	0,828
4 <sup>e</sup> génération	12,2	6,4	2,04 (1,12-3,72)	0,020
Céfoxitine	10,6	5,8	1,91 (1,02-3,60)	0,044
Clindamycine	16,4	13,8	1,23 (0,76-1,99)	0,402
Macrolides	15,9	11,9	1,40 (0,85-2,30)	0,190
Métronidazole	15,9	18,0	0,86 (0,54-1,38)	0,530
Pénicillines	9,5	13,8	0,66 (0,38-1,16)	0,151
Pénicillines avec IBL	14,8	13,5	1,12 (0,68-1,83)	0,669
Quinolones (toutes)	61,9	42,6	2,19 (1,53-3,13)	<0,001
Ciprofloxacine	44,4	29,6	1,90 (1,32-2,73)	<0,001
Quinolones respiratoires	22,2	14,8	1,64 (1,05-2,56)	0,029
Sulfonamides	6,4	8,7	0,71 (0,36-1,41)	0,325
Tétracyclines	0,5	1,9	0,28 (0,04-2,31)	0,238
Vancomycine intraveineuse	19,1	9,3	2,30 (1,39-3,80)	0,001

☐ Association statistiquement significative (p < 0,05)

Rapports de cotes univariés pour la durée du traitement avec chaque classe et la durée totale de l'antibiothérapie

	RC (IC 95%)	p
Nombre total d'antibiotiques	1,26 (1,13-1,42)	<0,001
Durée totale du traitement	1,04 (1,02-1,06)	<0,001
Durée aminoglycosides	0,94 (0,85-1,05)	0,298
Durée carbapénems	1,26 (1,04-1,54)	0,021
Durée céphalosporines		
1 <sup>re</sup> génération	1,06 (1,00-1,12)	0,070
2 <sup>e</sup> génération	1,07 (0,98-1,17)	0,148
3 <sup>e</sup> génération	1,04 (0,93-1,17)	0,473
4 <sup>e</sup> génération	1,07 (1,01-1,14)	0,036
Durée céfoxitine	0,99 (0,83-1,17)	0,887
Durée clindamycine	1,00 (0,92-1,08)	0,915
Durée macrolides	1,01 (0,93-1,09)	0,884
Durée métronidazole	0,98 (0,92-1,03)	0,401
Durée pénicillines	0,99 (0,92-1,07)	0,780
Durée pénicillines avec IBL	1,01 (0,96-1,05)	0,786
Durée quinolones (toutes)	1,06 (1,03-1,10)	<0,001
Durée ciprofloxacine	1,06 (1,02-1,09)	0,002
Durée quinolones respiratoires	1,06 (1,00 <sup>+</sup> -1,12)	0,037
Durée sulfonamides	0,96 (0,88-1,05)	0,408
Durée tétracyclines	0,89 (0,70-1,14)	0,359
Durée vancomycine intraveineuse	1,05 (1,01-1,10)	0,023

■ Association statistiquement significative (p < 0,05)



## Annexe G : Corrélations entre les variables

Tableau de corrélations entre les variables statistiquement significatives dans au moins un des modèles multivariés

	Âge	Nombre d'antibiotiques	Durée d'antibiothérapie	Chimiothérapie	Alimentation entérale	Aminoglycosides	Céfoxitine	Quinolones	Vancomycine (iv)	Durée quinolones	Durée carbapénems
Âge	1,000										
Nombre d'antibiotiques	-0,093 *	1,000									
Durée d'antibiothérapie	0,009 ns	0,586 ***	1,000								
Chimiothérapie	-0,157 ***	-0,019 ns	0,042 ns	1,000							
Alimentation entérale	-0,111 **	0,169 ***	0,135 ***	-0,034 ns	1,000						
Aminoglycosides	-0,119 ***	0,353 ***	0,034 ns	-0,065 ns	0,003 ns	1,000					
Céfoxitine	-0,049 ns	0,059 ns	-0,104 **	-0,032 ns	-0,056 ns	-0,046 ns	1,000				
Quinolones	0,172 ***	0,335 ***	0,340 ***	-0,044 ns	0,052 ns	-0,032 ns	-0,075 ns	1,000			
Vancomycine (iv)	-0,109 **	0,306 ***	0,261 ***	0,148 ***	0,113 **	-0,012 ns	-0,087 *	0,077 ns	1,000		
Durée quinolones	0,217 ***	0,343 ***	0,505 ***	-0,060 ns	0,048 ns	-0,040 ns	-0,088 *	0,831 ***	0,097 *	1,000	
Durée carbapénems	-0,096 *	0,188 ***	0,202 ***	-0,004 ns	0,073 ns	0,057 ns	-0,048 ns	0,066 ns	0,256 ***	0,107 *	1,000

☐ rhô de Spearman

☐ tau de Kendall

ns : résultat non statistiquement significatif

\* : valeur de  $p < 0,05$ ; \*\* : valeur de  $p < 0,01$ ; \*\*\* : valeur de  $p < 0,001$